FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1983

N° 101

LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE

A propos d'un cas

THÈSE

présentée
à la faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 6 Décembre 1983
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Laurent BRIL
né le 26 Juillet 1953 à Belfort

Editions Bloc-Santé

Clermont-Fd

UNIV. LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1983 N°

LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE

A propos d'un cas

THÈSE

présentée
à la faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 6 Décembre 1983
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Laurent BRIL

né le 26 Juillet 1953 à Belfort

Editions Bloc-Santé Clermont-Fd

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.P. DIDIER, Doyen
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. P. ZAHND, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. BALLIVET, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT, Professeur Honoraire
M. G. RUCART, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et Organogénèse	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	R. MICHIELS
Biochimie	P. PADIEU
Carcinologie	
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale	P. CORTET
Clinique Obstétricale et Gynécologique	J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile	M. ALISON
Hépato-Gastro-Entérologie	Cl. KLEPPING
Histologie	P. ZAHND
Immunologie	F. MARTIN
Médecine Légale et du Travail	A. MARIN
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Physiologie	J. KLEPPING
Radiologie (Diagnostic)	J.P. MABILLE
Sémiologie Chirurgicale	P. AUPECLE
Sémiologie Médicale	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie	B. CAILLARD
Biochimie	J. DEDREUX
Carcinologie	J. GUERRIN
Cardiologie	P. LOUIS
Chirurgie Générale	S. BRIET - G. PIGANIOL
Médecine Interne (Gériatrie)	M. GAUDET
Neurochirurgie	A. THIERRY
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie	A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie	L. JEANNIN

.../...

PROFESSEURS SANS CHAIRE (suite)

Radiologie (Diagnostic)	M. WEILLER
Radiologie (Thérapie)	J.C. HORIOT
Rhumatologie	J. STRAUSS
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	J.P. DIDIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	Melle E. JUSTRABO
Anesthésiologie	M. WILKENING
Bactériologie, Virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale	G. MACK
Biophysique	J.L. PELLETIER
Chirurgie Générale	J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. DAVID
Dermatologie, Vénéréologie	D. LAMBERT
Endocrinologie, Métabolisme, Nutrition	J.M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang	J. BONHOMME
Hépato-Gastro-Entérologie	J. FAIVRE
Maladies Infectieuses	H. PORTIER
Mathématiques, Statistiques, Informatique Médicale	Mme L. DUSSERRE
Médecine Préventive (Option Clinique)	A. GISSELMANN
Néphrologie	G. RIFLE
	J.M. CHALOPIN
Neurologie	R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	P. GRAMMONT
O. R. L.	P. ROMANET
Physiologie	M. FANTINO
Psychiatrie	P. TRAPET
Radiologie (Diagnostic)	D. BINNERT
Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	G. MALKA

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

JURY DE LA THESE :

Président : Mr le Professeur JEANNIN

Membres : Mr le Professeur MICHIELS
Mr le Professeur MARTIN
Mr le Professeur Agrégé DUMAS

Membre invité : Mr le Docteur WAHL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545815_0029

A Danielle,

Par ta tendresse et ta présence constante, tu m'as aidé à mener à bien ce travail. Il t'est dédié tout particulièrement.

A Pierre Emmanuel et à Damien,

Qui m'apportent tant de bonheur.

A mes parents,

Pour l'exemple que vous m'avez donné.
Soyez assuré de toute mon affection et de mon profond respect.

A Miloune et Grand-maman

Pour tout ce que vous m'avez apporté.
En témoignage de ma profonde affection.

A mes frères et sœurs.

A toute ma famille.

A mes amis.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEANNIN

La clarté de votre enseignement, la rigueur de votre raisonnement ont éveillé en nous le goût de la pneumologie.

Vous avez accepté de présider notre jury.

Votre disponibilité et la précision de vos conseils ont permis l'élaboration de ce travail.

Recevez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MICHIELS

Pour votre enseignement à la Faculté.
Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur MARTIN

Nous vous remercions de votre enseignement à la Faculté. Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Trouvez ici l'assurance de toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé DUMAS

Nous vous remercions de votre enseignement à la Faculté et de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Recevez ici le témoignage de toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur WAHL

Pour l'enrichissement que ces deux années passées à vos côtés au Centre hospitalier de Vichy nous auront apporté sur le plan médical mais surtout sur le plan humain.
Recevez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

* * *

PLAN

– INTRODUCTION

– OBSERVATION CLINIQUE

– LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOÏDE – ÉTUDE

I – Les manifestations cliniques

- Les manifestations pulmonaire
- Les manifestations cutanées
- Les manifestations neurologiques
- Les autres manifestations
- Les signes généraux

II – Les examens biologiques

- Le bilan immunitaire

III – Les examens radiologiques

IV – Étude anatomo-pathologique

- Les résultats de la microscopie conventionnelle
- Les études ultra-structurales
- Le composant lymphoïde du granulome

V – Évolution

VI - Diagnostic différentiel

- Les granulomatoses et vascularites
- Les lymphomes et pseudolymphomes

VII – Pathogénie

- L'agression virale
- Une origine dysimmunitaire
- La lymphoprolifération, témoin d'un processus autoimmun

VIII – Traitement

CONCLUSION

INTRODUCTION

—:—

C'est en 1972 que des anatomo-pathologistes, LIEBOW, CARRINGTON et FRIEDMAN, décrivent une nouvelle entité sous le terme de granulomatose lymphomatoïde (39).

Définie comme un processus angiocentrique et angiodestructeur associé à une infiltration lymphoïde, cette forme particulière d'angéite granulomateuse atteint de façon préférentielle le poumon.

Bien que plus souvent reconnue maintenant, cette maladie reste rare.

Une observation anatomo-clinique recueillie dans le service de pneumologie du Docteur WAHL au Centre hospitalier de VICHY nous permettra d'en connaître mieux les différents éléments.

De cette affection, c'est la symptomatologie clinique qui est le mieux précisée actuellement. Atteignant pratiquement toujours le poumon, il s'agit cependant d'une maladie systémique dont les multiples localisations rendent compte de tableaux très différents. Outre les atteintes pulmonaires, deux autres localisations plus particulièrement fréquentes, les atteintes cutanées et neurologiques, lui confèrent sa présentation clinique originale.

L'examen anatomo-pathologique signe l'affection. Mais l'infiltrat lymphoïde, la présence de cellules atypiques plasmocytoïdes ou d'origine réticulo-endothéliale et surtout l'évolution dans près de la moitié des cas vers un véritable lymphome malin, soulève le problème de la nature exacte de l'affection.

De la maladie de WEGENER dont la granulomatose lymphomatoïde a été séparée, elle possède son atteinte pulmonaire souvent destructrice avec atteinte bronchique, mais si 1 ou plusieurs granulomes sont retrouvés au niveau du parenchyme rénal, il n'y a jamais de glomérulonéphrite segmentaire et focale.

Son évolution en un véritable lymphome malin, d'identification histologique malaisé, de traitement difficile, est fréquente, très fréquente même au point d'être considérée parfois comme un véritable état prélymphomateux.

L'étiologie en est encore actuellement inconnue. Quelques hypothèses cependant, étayées de résultats ponctuels ouvrent la voie vers une origine virale et dysimmunitaire.

La thérapeutique enfin, souffre de ces inconnues. Peu spécifique, elle repose encore essentiellement sur la corticothérapie et par analogie avec la maladie de WEGENER, sur les immunosuppresseurs cytotoxiques avec des résultats bien inégaux.

Ainsi, cette maladie rare, garde-t-elle encore beaucoup d'inconnues. Ce sera l'ambition de ce travail que tenter de les approcher.

* * *

OBSERVATION CLINIQUE

—.—

Nous rapportons une observation de granulomatose lymphomatoïde chez une femme de 52 ans, chez qui l'atteinte pulmonaire est isolée. Mais, si manquent les autres localisations classiques de la maladie, cutanées et nerveuses, cette observation nous permettra d'en étudier certaines caractéristiques ; les difficultés du diagnostic tout d'abord, mais également par la possibilité que nous a offerte une surveillance régulière sur une période de près de deux ans, l'efficacité au moins partielle de la thérapeutique, même si l'évolution fatale n'a pu être évitée.

Madame MOR... Germaine, âgée de 52 ans, est adressée en novembre 1980 au Centre hospitalier de VICHY pour bilan général, après la survenue d'un malaise sans perte de connaissance mais avec chute tensionnelle s'inscrivant dans le contexte d'une pneumopathie fébrile depuis plusieurs semaines avec toux pénible et expectoration minime.

Parmi les antécédents de cette patiente, on retient essentiellement une hystérectomie totale en 1974 pour fibromyome.

On ne retrouve pas les facteurs de risques chroniques alcoolo-tabagiques. Il n'y a pas non plus de surcharge pondérale.

Histoire de la maladie —

Elle débute vers la mi-octobre 1980 chez cette femme en bon état général avec l'apparition d'une toux sèche, quinteuse, non douloureuse, sans expectoration extériorisée ou déglutie. A cette toux s'associe une gêne respiratoire sous la forme d'une dyspnée à l'effort. Mais cette symptomatologie n'inquiète pas la patiente qui ne consulte pas.

Le 15 novembre 1980, son médecin traitant est appelé pour un malaise sans perte de connaissance vraie. Les seuls éléments cliniques retrouvés sont une hypotension artérielle à 8 de maxima et une bradycardie aux alentours de 50 pulsations par minute.

La patiente est alors adressée au Centre hospitalier de Vichy.

A L'entrée dans le service, la patiente est calme, consciente, ne souffrant pas, légèrement dyspnéique ; la tension artérielle est à 12/7, le pouls à 70/min.

L'examen clinique retrouve :

– une pâleur cutanée importante,

– à l'examen de l'appareil pleuro-pulmonaire :

- une matité à la percussion de la base droite associée à une abolition du murmure vésiculaire à l'auscultation,
- et quelques râles bronchiques fins diffus,

– les bruits du cœur sont bien frappés, sans souffle. Pas de signes de défaillance cardiaque droite ou gauche. Le ballottement des mollets est physiologique,

– l'examen de l'abdomen permet de palper le bord inférieur du foie débordant de deux travers de doigt l'auvent costal mais sans augmentation de la flêche hépatique,

– la rate n'est pas perçue,

– les aires ganglionnaires sont libres en dehors d'une adénopathie axillaire gauche de 2 cm de diamètre environ, ferme, non douloureuse, et non fixée,

– l'examen des seins et les touchers pelviens sont normaux,

– le reste de l'examen, thyroïdien, ostéo-articulaire, cutané et neurologique est normal.

Enfin, il n'y a ni amaigrissement, ni asthénie, la température est à 37°8.

Les examens complémentaires –

• Examen biologique :

– Numération et formule sanguine :

5 300 000 globules rouges dont 14,8 g d'hémoglobine

14 600 globules blancs avec : 83 % de polynucléaires neutrophiles
2 % d'éosinophiles
14 % de lymphocytes
1 % de monocytes

350 000 plaquettes

– Syndrome inflammatoire :

VS : 32 – 60

α_2 globulines : 12 % de 77 g/l de protides totaux

– Ionogrammes sanguins :

Na	145 mEq/l
K	3,4 mEq/l
Ca	4,8 mEq/l
Cl	105 mEq/l
RA	25 mEq/l
Glycémie	0,84 g/l
Protéinurie	0

– Examen électrocardiographique :

Rythme sinusal à 70/mn
Axe QRS : + 60°
Pas d'onde Q de nécrose
Pas de trouble de repolarisation

– Examen radiographique thoracique (photos n° 1 et 2) :

Il va mettre en évidence de nombreuses anomalies radiologiques pulmonaires bilatérales mais non symétriques. Deux types d'images sont présents :

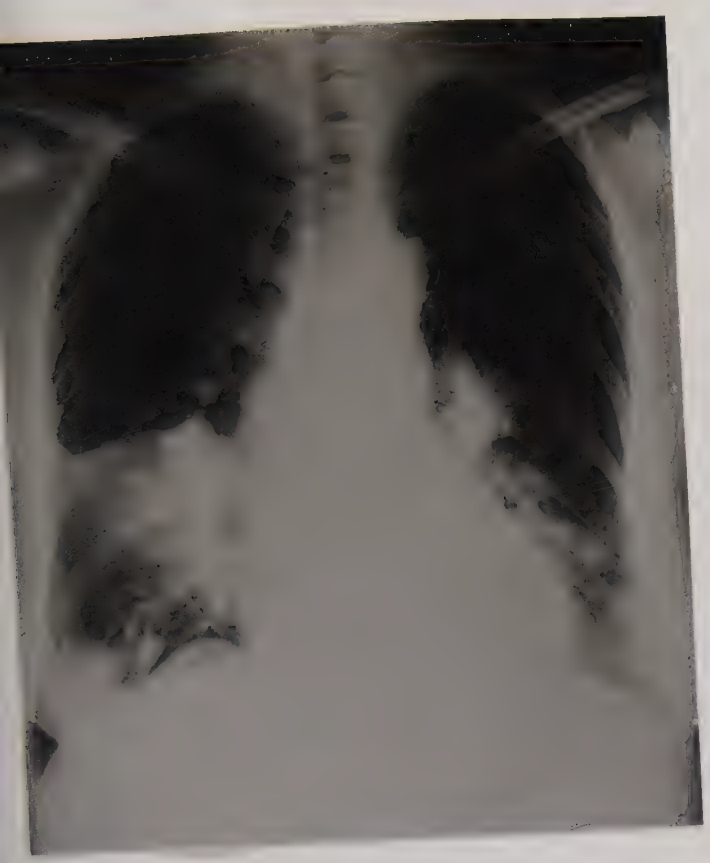
- une opacité dense mais inhomogène rétractile et systématisée à droite, limitée par les 2 scissures, d'un trouble de ventilation du lobe moyen,
- des opacités rondes, homogènes et denses, à limites nettes situées dans la partie inférieure des deux champs pulmonaires.

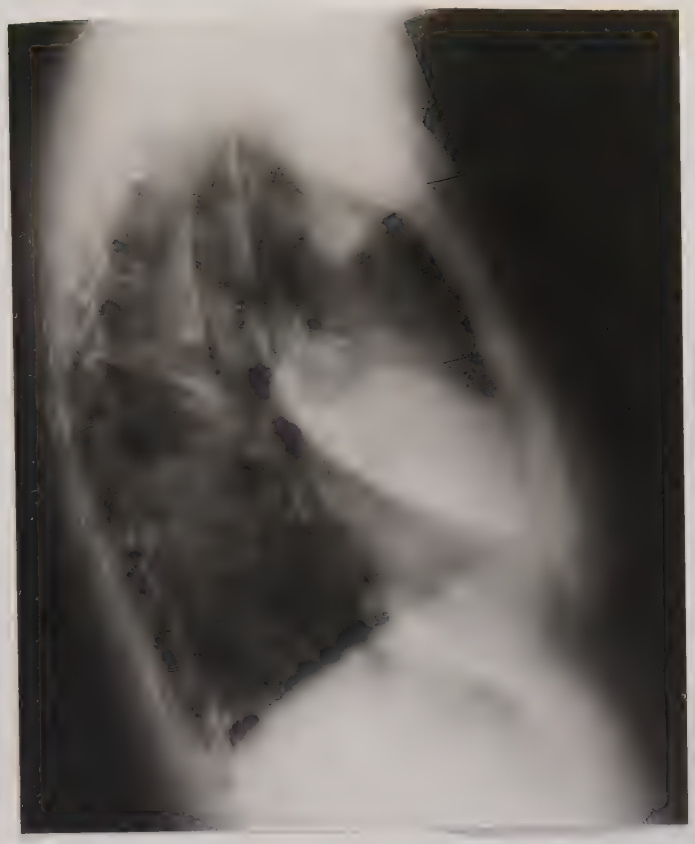
  A droite, la plus importante, de 3 cm de diamètre environ située dans l'angle costo-diaphragmatique sur le cliché de face, respectant toutefois le sinus.

  Une seconde, de 1,5 cm de diamètre entre la précédente et l'angle cardio-phrénique.

  A gauche, trois opacités de 1 cm de diamètre environ, superposées, en plein parenchyme, à la partie inférieure du champ pulmonaire.

– L'IDR à 10 U de tuberculine sera négative.





PHOTOS n° 1 et 2

Clichés initiaux (14-11-1980)

Présence d'une opacité rétractile systématisée du lobe moyen, de deux opacités rondes de la base droite et de trois opacités rondes de la base gauche.

En conclusion :

Il s'agit d'une femme de 52 ans, dans les antécédents de laquelle, on retient essentiellement une hystérectomie 6 ans plus tôt pour un fibromyome et hospitalisée pour exploration d'un malaise d'allure vagale survenu dans un tableau de pneumopathie fébrile avec toux peu productive depuis 1 mois et dont les premières investigations soulignent l'importance des anomalies de la radiographie pulmonaire avec un trouble de ventilation du lobe moyen et des opacités rondes dans la partie inférieure des deux champs pulmonaires.

Évolution –

L'ensemble du tableau clinique, mais surtout radiologique de cette patiente, évoque en premier lieu un cancer dont la localisation métastatique pulmonaire serait le signe révélateur.

Une exploration en milieu pneumologique est entreprise :

– Les clichés tomographiques de face précisent les images :

Les opacités nodulaires sont périphériques, à limites nettes mais à bord irrégulier polycyclique. Dans l'opacité basale droite, la plus interne, est bien visible un bronchogramme aérique.

Le trouble de ventilation du lobe moyen est confirmé, dense, homogène, sans bronchogramme sérique.

Enfin, il n'y a pas d'adénopathie médiastinale.

– Une première bronchoscopie, le 25-11-1980 (D^{r} WAHL) permet de retrouver :

«Une sténose complète de la bronche souche droite, juste au dessus de l'émergence de la bronche lobaire supérieure, d'allure extrinsèque, sans modification de la muqueuse, ne permettant pas l'exploration bronchique au-delà». L'arbre gauche est normal.

Des prélèvements biopsiques sont effectués de manière systématique. Ils montrent :

«Une réaction inflammatoire subaiguë. Pas de signes histologiques d'inflammation spécifique ni de malignité sur les différentes coupes examinées».

Après 3 semaines de corticothérapie (méthyl prednisolone 80 puis 40 mg), la radiographie pulmonaire (cliché n^{o} 3) montre une importante régression des images. A droite, le lobe moyen est partiellement reventilé, et les deux opacités rondes basales se sont estompées ; à gauche, les nodules ont pratiquement disparu.

PHOTO n° 3

Cliché après un mois de corticothérapie (10-12-1980).

Régression partielle de l'opacité systématisée du lobe moyen et d'une des opacités nodulaire de la base droite. On assiste à une disparition quasi-complète des images rondes à gauche.

Une seconde fibroscopie bronchique est réalisée le 16-12-1980 (Dr WAHL) qui constate :

«Une nette régression des signes de compression bronchique permettant d'explorer l'ensemble des divisions segmentaires de l'arbre bronchique droit, de biopsier les éperons lobaire supérieur et lobaire moyen et de petites proliférations muqueuses retrouvées au niveau du tronc intermédiaire.

L'analyse histologique des fragments de muqueuse bronchique présente «une réaction inflammatoire importante lymphocytaire. Par place l'épithélium de revêtement est en métaplasie pavimenteuse.

Finalement, le 14-01-1981, compte tenu de la négativité des résultats de l'exploration bronchoscopique est décidée une biopsie pulmonaire chirurgicale (Dr VOITELIER) :

«Par une thoracotomie latérale droite centrée sur le 6ème espace intercostal, est repérée au niveau du segment ventral du lobe inférieur, une masse tumorale d'environ 2 cm de diamètre, qui est prélevée».

L'étude anatomo-pathologique du fragment prélevé retrouve alors (Pr DELAGE) :

«Une destruction totale du parenchyme pulmonaire par une réorganisation fibreuse au sein de laquelle on retrouve quelques fragments de bronches et de bronchioles, des canaux alvéolaires, et des reliquats alvéolaires en métaplasies cylindriques.

«Il existe un dépôt de nombreux éléments lymphocytoïdes relativement monomorphe, se disposant de façon plus ou moins nodulaire, mais sans centre germinatif avec une sclérose périnodulaire assez mal systématisée.

«Cette disposition évoque la localisation d'un lymphome sans que l'on puisse l'affirmer».

Mais un bilan général strictement normal va permettre de rediscuter l'interprétation histologique. En effet :

- une lymphographie par voie pédieuse est strictement normale ;
- une échographie splénique est normale ;
- la scintigraphie hépatique montre un foie hypertropié à partir du lobe gauche. La fixation est hétérogène avec zones arrondies et hypofixiantes mais sans images lacunaires franches ;
- la biopsie médullaire est normale .

Le reste des explorations, lavement baryté, urographie intraveineuse, transit œsogastroduodénal et examen gynécologique, n'apporte rien.

– Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie qui avait été suspendue peu avant l'acte chirurgical est reprise devant l'apparition d'un trouble de ventilation lobaire inférieur droit.

Cependant, donc, le diagnostic de lymphome ne résiste pas à l'analyse critique des différents éléments par trop discordants et les lames histologiques sont réexaminées (photos n° 4, 5, 6, 7 et 8) (Pr DELAGE).

«L'aspect général des lésions retrouve des granulomes nodulaires situés autour d'anciennes parois vasculaires. L'infiltrat centré par des capillaires est composé de cellules mononucléées en général lymphocytaires et plasmocytaires. Il existe également d'assez nombreuses cellules histiocytaires avec plusieurs nucléoles, d'aspects franchement anormaux».

Au total, l'ensemble des éléments réexaminés, et corroboré à la clinique permet de poser le diagnostic de granulomatose lymphomatoïde.

La corticothérapie est donc maintenue et de mars 1981 à décembre 1981, la patiente est suivie en consultation. L'état général est satisfaisant en dehors d'une asthénie minime. Les signes fonctionnels sont absents. Le seul élément physique nouveau pendant cette période est l'apparition au cours du mois d'avril de signes cutanés sous forme d'une urticaire sur l'abdomen et aux cuisses.

Sur le plan radiologique pulmonaire, par contre, on note que si certaines images d'allure tumorale régressent, d'autres apparaissent en particulier dans les deux bases et la région parahilaire gauche.

En décembre 1981, le tableau s'aggrave rapidement et brutalement. L'état général s'altère, une fièvre s'installe aux alentours de 38°5. La dyspnée réapparaît et sur le plan clinique apparaissent des adénopathies cervicales bilatérales.

La radiographie pulmonaire témoigne de l'évolution de la maladie (photo n° 9). A droite, il existe une volumineuse opacité polycyclique franchement tumorale sous-hilaire dont le bord interne se fond avec le médiastin tandis qu'un nouveau nodule de 1,5 cm de diamètre apparaît à la base, dans l'angle cardiophrénique. A gauche, il existe une tendance à l'excavation de la masse périhilaire.

PHOTO n° 4

Aspect général des lésions . granulomes nodulaires situés autour d'anciennes parois vasculaires. Les lésions apparaissent relativement diffuses (HES).
Coloration trichrome - Grossissement X 80

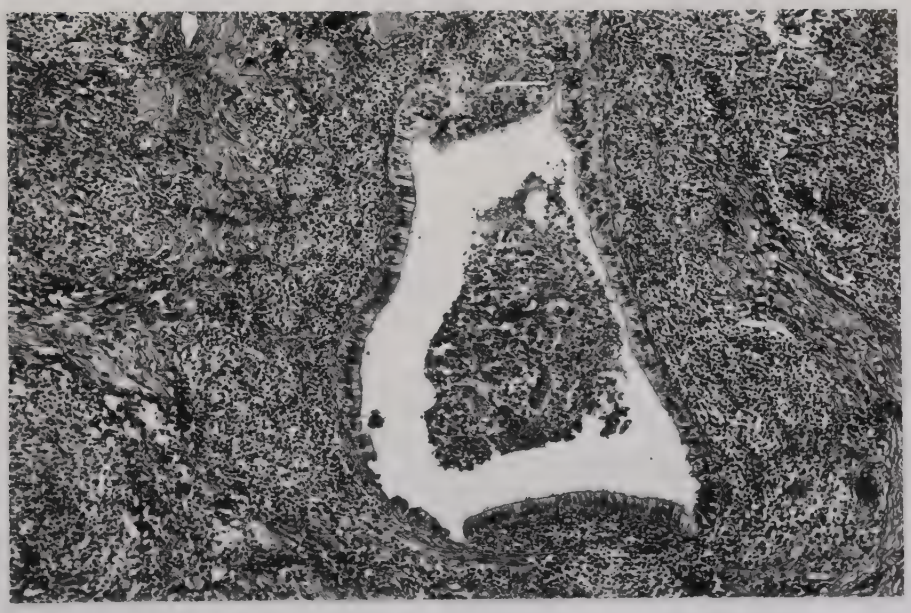


PHOTO n° 5

Autour d'une petite bronchite suppurée, on trouve l'extension du granulome lymphomatoïde tantôt diffus, tantôt nodulaire (HES).
Grossissement X 80

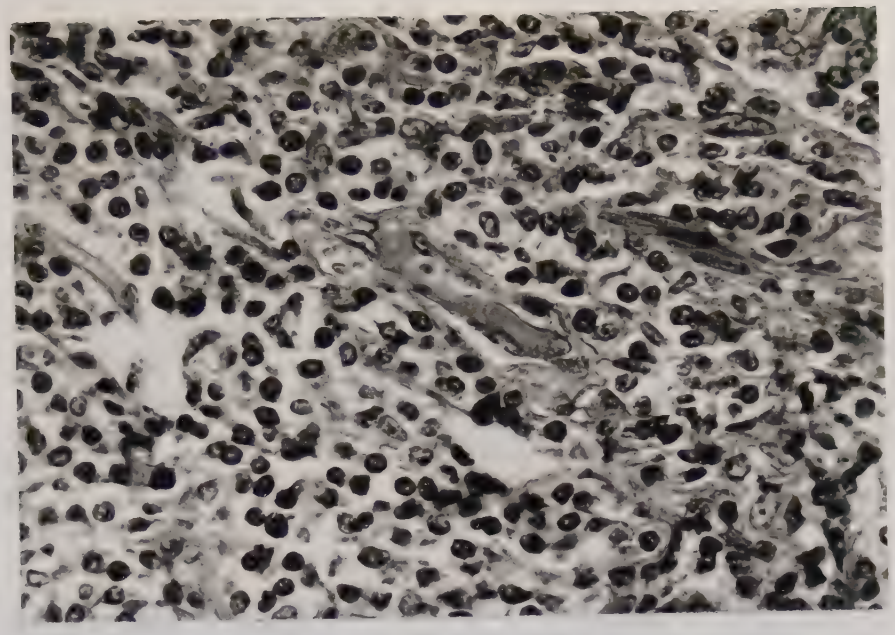


PHOTO n° 6

Au plus fort grossissement, l'infiltrat est centré par des capillaires. Il s'agit d'un infiltrat à cellules mononucléées en général, lymphocytaires et plasmocytaires (HES).
Grossissement X 520

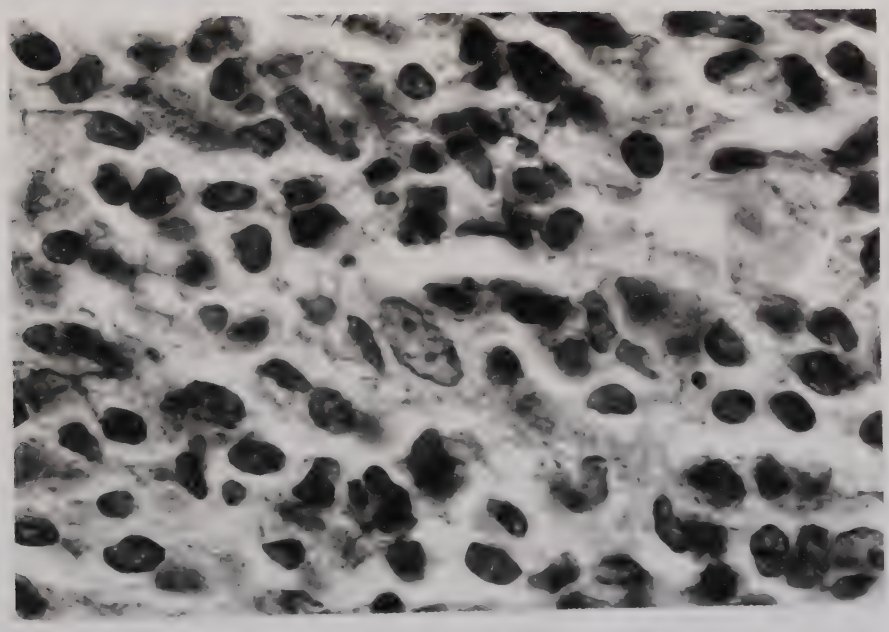


PHOTO n° 7

Détail de l'infiltrat à prédominance lymphocytoïde. Ici, d'assez nombreuses cellules histiocytaires souvent avec plusieurs nucleoles d'aspect franchement anormaux (HES).
Grossissement X 1 300

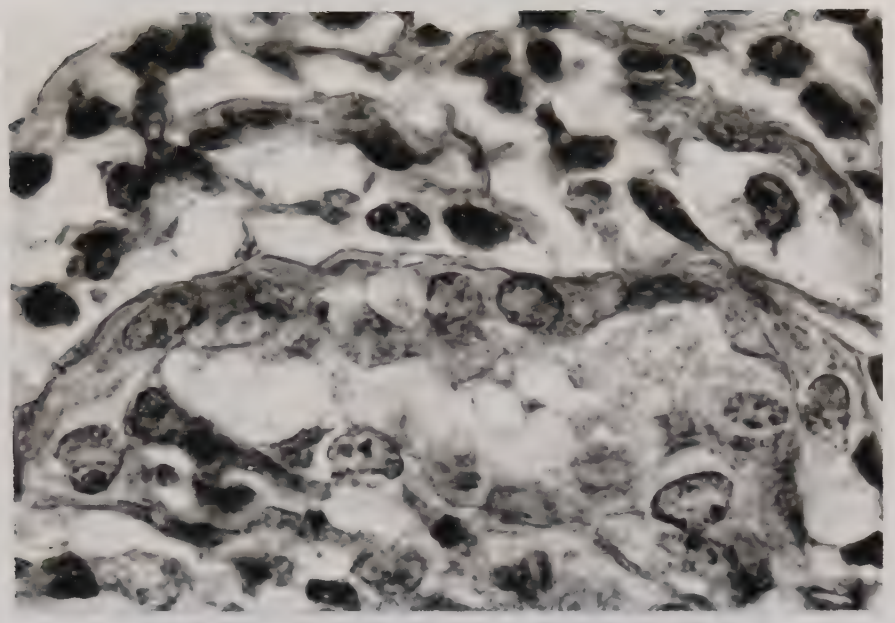


PHOTO n° 8

A plus fort grossissement, une coupe de capillaire dans le granulome. Il semble qu'il y ait participation des cellules endothéliales à la formation de ce granulome (HES). Grossissement X 1 300

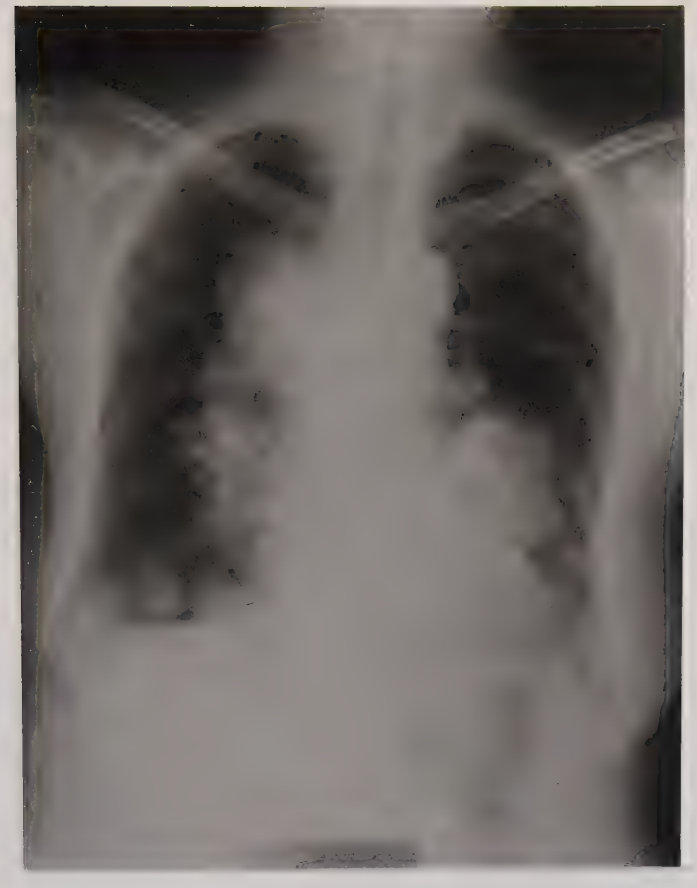


PHOTO n° 9

Cliché du 10-12-1981

Rechute après un an de corticothérapie.

Il existe maintenant une volumineuse opacité polycyclique sus-hilaire droite, tandis qu'un nouveau nodule de 1,5 cm de diamètre apparaît dans l'angle cardiophrénique. A gauche, tendance à l'excavation de la masse périhilaire.

Ces éléments incitent à entreprendre une polychimiothérapie par l'association DOXORUBICINE–VINBLASTINE–BLÉOMYCINE. Trois cures de ce traitement sont un échec et est institué un traitement par CYCLOPHOSPHAMIDE 100 mg/j toujours associé à la corticothérapie PREDNISONE 40 mg/j.

De février à avril 1982, l'état général s'améliore de nouveau. Les adénopathies cervicales disparaissent totalement alors que le cliché thoracique se normalise en dehors de la volumineuse masse excavée périhilaire gauche.

Cependant, à partit de mai 1982, une surinfection pulmonaire sévère s'installe, l'état général s'altère rapidement et la patiente décède en juin dans un tableau de grande cachexie.

L'autopsie n'a pas été réalisée.

EN RESUME :

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 52 ans qui présentait dans un tableau de toux, de dyspnée et d'altération minime de l'état général, des opacités pulmonaires nodulaires des deux bases et un trouble de ventilation lobaire moyen sans autre anomalie clinique ou biologique.

C'est une biopsie pulmonaire chirurgicale qui permettait, après réexamen des lames histologiques de poser le diagnostic de granulomatose lymphomatoïde.

L'évolution clinique et radiologique sous corticothérapie est satisfaisante dans un premier temps. Une reprise de l'altération clinique et de profondes modifications radiologiques font entreprendre une polychimiothérapie qui est un échec. Une seconde résolution clinique et paraclinique est obtenue par l'association corticothérapie–CYCLOPHOSPHAMIDE. Malheureusement cette rémission est de courte durée et une reprise évolutive de la maladie compliquée d'une surinfection pulmonaire sévère liée pour une part à l'immunosuppression entraîne le décès, 18 mois après le début de la maladie et 14 mois après l'établissement du diagnostic.

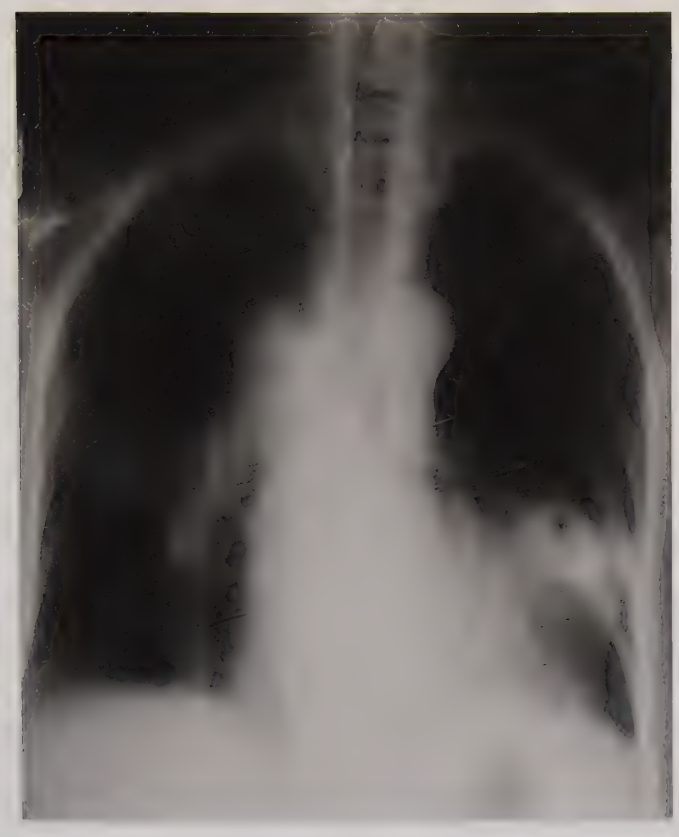


PHOTO n° 10

Cliché du 10 mai 1982.

Présence de l'excavation très nette au sein de deux opacités rondes.

COMMENTAIRES

– UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE –

—:—

Cette observation anatomo-clinique de granulomatose lymphomatoïde nous a donné l'occasion à partir de nombreuses données de la littérature (76 références) de préciser les différents aspects de la maladie tant cliniques et anatomo-pathologiques actuellement mieux connus, que nosologiques ou pathogéniques pour lesquels situation et mécanismes restent encore incompris.

En 1969, LIEBOW et CARRINGTON isolent une variante lymphomatoïde de la forme limitée de la granulomatose de WEGENER (38). Ils décrivent en effet : «Accompagnant les lésions habituelles, des amas de cellules variées avec un noyau hyperchromatique et un cytoplasme à prédominance basophile, en active prolifération. Beaucoup sont des plasmocytes ou cellules plasmocytoïdes dans la mesure où ils possèdent des caractéristiques intermédiaires entre les plasmocytes et de grands éléments réticulo-endothéliaux».

En 1972, ces mêmes auteurs associés à FRIEDMAN, à partir de 40 observations dont 23 autopsies, font de cette variante une entité distincte et l'appellent «granulomatose lymphomatoïde» (39).

«Il s'agit d'une maladie granulomateuse avec une prolifération lymphoréticulaire angiocentrique et angiodestructrice atteignant principalement le poumon. L'infiltrat est polymorphe avec un nombre variable de mitoses et peut contenir des cellules atypiques d'origine réticulo-endothéliale spécialement de type plasmocytaire, mais il épargne habituellement les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse.

La question qui se pose est de savoir si le processus représente un lymphome ou une granulomatose de WEGENER».

Depuis cette description initiale, de nombreux cas sont rapportés régulièrement qui contribuent à enrichir la présentation de la maladie. Actuellement c'est près de 250 cas qui ont été publiés.

MANIFESTATIONS CLINIQUES –

Les manifestations cliniques de la granulomatose lymphomatoïde sont multiples liées à la possibilité de dissémination du granulome angiocentrique et angiodestructeur à pratiquement tous les organes. Il existe cependant trois organes atteints de manière préférentielle par la maladie :

– le poumon,
– la peau,
– le système nerveux.

I – LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES (50)

Elles sont pratiquement constantes au cours de l'évolution. Mais si radiologiquement ou histologiquement, on les retrouve dans pratiquement 100 % des cas au point d'en faire pour LIEBOW un élément obligatoire, leur transcription clinique n'en a pas la même fréquence.

Marquant le début de la maladie dans près de 60 % des cas (29) elles manquent certes de spécificité, mais ont le mérite d'attirer l'attention vers le poumon :

– la toux généralement sèche, ramène parfois une expectoration peu abondante et muqueuse,
– la dyspnée à l'effort, parfois au repos,
– et des douleurs thoraciques uni ou bilatérales sont les plus habituelles,
– des hémoptysies, plus rarement, accompagnent la toux. Liées à la nécrose du granulome, elles sont d'abondance variable, généralement minime, parfois abondantes, voire cataclysmiques, entraînant le décès (39),
– un bronchospasme a été noté une fois (22),
– une insuffisance respiratoire aiguë peut venir compliquer l'évolution (47) ou entraîner le décès (1).

A ces signes fonctionnels se superpose un examen clinique pauvre.

L'auscultation le plus souvent normale peut retrouver des râles crépitants aux bases, ou des râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Un hippocratisme digital a été noté une fois (56).

Les signes d'insuffisance respiratoire n'apparaissent en règle qu'à la phase terminale de l'évolution.

Quant aux signes radiologiques, leur importance fondamentale en justifie une étude détaillée. Ils seront décrits dans un chapitre distinct.

Ainsi, les manifestations respiratoires, si elles peuvent manquer au début de la maladie, sont retrouvées pratiquement toujours au cours de l'évolution. Une observation note l'absence de tout signe pulmonaire à l'examen clinique ou radiologique (46), mais le patient decède 72 heures après son admission à l'hôpital et aucune autopsie n'a été réalisée permettant de confirmer cette notion radioclinique.

II – LES MANIFESTATIONS CUTANÉES (27) (59)

Très souvent notées, elles représentent un des tropismes particuliers de la localisation du granulome. Elles peuvent être rencontrées à tous les stades évolutifs de la maladie :

- tantôt inaugurale (65) et pouvant même précéder les premières manifestations pulmonaires de plusieurs années (29) (2) ;
- apparaissant habituellement au cours de la maladie, elles sont d'un accès facile pour obtenir la signature anatomo-pathologique ;
- il s'agit généralement de nodules cutanés de 1 à 4 cm de diamètre, érythémateux, violacés et douloureux (42) ;
- ils peuvent évoluer vers l'ulcération. Les bords en sont alors infiltrés, œdématiés, épaissis ;
- une ulcération peut se rencontrer sur une peau à peine modifiée ;
- d'autres aspects sont rencontrés :
  - érythème prurigineux ou pas,
  - rash psoriasiforme, plaques érythémato-squameuses,
  - papules,
- enfin, un prurit, une alopécie, une dyshydrose sont notés mais semblent une association fortuite.

III – LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles signent la troisième localisation élective de la granulomatose lymphomatoïde (40).

Elles peuvent apparaître, elles aussi, dès le début de la maladie, voire être inaugurales (1) (69), moins rarement qu'on ne le pensait. Néanmoins c'est au cours de l'évolution que l'examen les découvre généralement.

Certaines d'entre elles, les paralysies des nerfs crâniens en particulier, ont même un caractère nettement péjoratif, le décès survenant dans 80 % des cas, dans les semaines qui suivent leur apparition (29).

Liées à l'infiltration granulomateuse, elles sont disséminées au hasard au niveau du système nerveux central, ou des nerfs périphériques. Il est commode cependant de regrouper les différentes atteintes selon plusieurs tableaux :

1. – **Au niveau des nerfs périphériques :**

L'atteinte des nerfs périphériques, réalisée dans 25 % des cas environ, se manifeste essentiellement par une neuropathie périphérique avec paresthésies des extrémités, les membres inférieurs semblant préférentiellement atteints.

2. – **Au niveau du système nerveux central (72) :**

Les manifestations en sont très variées mais non spécifiques : troubles du comportement, agitation, perte de mémoire, désorientation. On leur reconnaît parfois certaine valeur localisatrice : hémiplégie, ataxie, contractures ou crises comitiales (24).

3. – **Au niveau des nerfs crâniens :**

Les manifestations cliniques peuvent être la conséquence soit d'une localisation nucléaire, soit d'une localisation tronculaire. Fait essentiel, elles apportent un élément de pronostic péjoratif certain.

Une paralysie faciale, ou une atteinte des nerfs moteurs oculaires sont les plus fréquentes (49), mais tous les autres nerfs crâniens peuvent être atteints, comme dans le cas n° 1 rapporté par BENDER (1) où le patient décède d'une fausse route secondaire à un trouble de déglutition.

Enfin, l'association de manifestations centrales et périphériques est possible (4) (39). Un syndrome de Guillain–Barré a même été décrit (51).

Ainsi, le triple tropisme de la granulomatose lymphomatoïde, pulmonaire, cutané et neurologique en fait un des éléments caractéristiques de la maladie. Mais d'autres signes cliniques peuvent être rencontrés en rapport avec la localisation granulomateuse.

IV – LES AUTRES SIGNES CLINIQUES

De fréquence beaucoup plus faible, ils viennent enrichir le tableau.

1. – **Des arthralgies** sont fréquemment retrouvées, mais de véritables syndromes inflammatoires articulaires sont rares.

2. – **Les atteintes abdominales (57) :**

Elles sont rares. Les plus fréquemment retrouvées sont l'hépatomégalie et la splénomégalie.

Une étude (64) signale une atteinte hépatique majeure associant ictère, hépatomégalie et modifications biologiques importantes.

La localisation mésentérique de la maladie est particulière, par son développement véritablement pseudo-tumoral. Des tumeurs de 10 cm et plus, de diamètre (61) (46) sont responsables de troubles du transit allant jusqu'au syndrome occlusif. Parfois, c'est le bilan d'une hémorragie digestive qui les fait découvrir. Mais généralement les localisations abdominales de la maladie s'inscrivent dans le cadre d'une atteinte multiviscérale : pancréas, rein, graisse périrectosigmoïdienne (40) (6) (67).

3. – **Les atteintes rénales :**

Douleur lombaires et hématuries révèlent généralement la localisation parenchymateuse de la maladie. Mais protéinurie et œdèmes des membres inférieurs sont absents.

4. – **Les autres localisations de la maladie :**

Elles ne sont qu'exceptionnellement à l'origine d'une symptomatologie clinique évocatrice et sont des découvertes soit d'examens systématiques, soit d'études nécropsiques. Parmi les plus fréquentes, citons :

– les muscles squelettiques,
– les glandes salivaires,
– les surrénales,
– le cœur,
– la vessie.

Fait remarquable, les ganglions lymphatiques (29) ou la moelle osseuse ne sont qu'exceptionnellement le siège du granulome angiocentrique et angiodestructeur. Leur atteinte par contre est rapide lors de la transformation sarcomateuse de la maladie et ils possèdent à ce titre un caractère nettement péjoratif. Parfois enfin, et ceci est le cas dans l'observation que nous rapportons, leur intégrité représente un élément négatif décisif dans l'orientation diagnostique.

V – LES SIGNES GÉNÉRAUX

Sans aucune spécificité, ils sont remarquables par leur fréquence :

- altération de l'état général,
- anorexie, amaigrissement,
- fièvre, dans 75 % des cas, parfois au long cours (67),
- sueurs nocturnes.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES AU COURS DE LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOÏDE –

D'emblée, soulignons qu'il n'existe pas de signes biologiques évocateurs de la granulomatose lymphomatoïde actuellement individualisés, dans le sens où pour d'autres granulomatoses comme la sarcoïdose par exemple, le taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en représente un important élément d'orientation.

- Un syndrome inflammatoire est fréquemment retrouvé. La vitesse de sédimentation est généralement supérieure à 50 mm à la première heure.
- L'hémogramme met en évidence une anémie modérée, de type inflammatoire. Une hyperleucocytose (supérieure à 10 000 GB par mm^3 est retrouvée dans moins de un quart des cas en dehors de tout épisode infectieux. Une leucopénie (inférieure à 3 500 GB) est retrouvée dans un tiers des cas (14). Une éosinophilie semble exceptionnelle. Une anémie sévère est rare (56).
- Soulignons la rareté des perturbations du bilan biologique hépatique malgré parfois, la localisation hépatique de la maladie.
- Enfin, les localisations rénales ne s'expriment habituellement pas au niveau biologique.
- Une hypercalcémie a pu être notée une fois (17).

→ L'examen de l'immunité au cours de la granulomatose lymphomatoïde :

Si les examens biologiques courants ne sont pas d'un grand apport dans le cadre de la maladie, le bilan immunitaire par contre est lui, beaucoup plus riche de renseignements, ouvrant par là même une orientation pathogénique.

1. – L'immunité à médiation cellulaire est déprimée dans presque tous les cas, qu'elle soit étudiée par des tests de transformations lymphoblastiques in vitro mesurée en réponse à des antigènes ou des mitogènes, ou des tests cutanés in vivo.

– Réponse à des antigènes ourliens, streptokinase/streptodornase (69), candidine, tridophyton, IDR tuberculine.

2. – Le rapport des populations lymphocytaires (Rosettes E) est sensiblement normal, dans les quelques études réalisées (69) (45), par contre, l'étude des sous-populations lymphocytaires retrouve une inversion du rapport entre T lymphocytes facilitateurs et T lymphocytes suppresseurs avec augmentation des T lymphocytes suppresseurs.

3. – Sur le plan humoral, on note généralement une augmentation polyclonale des gammaglobulines pouvant redevenir normale après traitement. Un pic monoclonal (IgM) (69) est parfois retrouvé.

Concernant le complément ou ses fractions (C_{1q}, C_3), les études sont fragmentaires, les taux en sont généralement abaissés. De même, les immuns complexes circulants sont parfois augmentés (69).

Enfin, sont négatives ou normales, les recherches concernant :

- les réactions au latex ou de Waaler–Rose,
- la recherche d'auto-anticorps,
- les sérologies syphilitiques, virales.

Au total, l'intérêt de l'étude biologique de la granulomatose lymphomatoïde porte essentiellement sur le versant immunitaire de l'affection, traduisant une anomalie profonde de la réponse immune mais dont la signification dans le déterminisme de l'affection est encore mal précisée.

Ce trouble de la réponse immune est-il à l'origine de l'affection, ou n'est-il qu'un reflet de l'atteinte de tout le système lymphoïde par un agent causal encore inconnu ?

LES EXAMENS RADIOLOGIQUES –

D'importance inégale, ils sont dominés par les données résultant de l'analyse des clichés radiographiques pulmonaires.

I – LES SIGNES RADIOGRAPHIQUES PULMONAIRES

Ils sont constants pour la plupart des auteurs.

Les images pulmonaires décrites sont multiples dans leur forme et leur topographie (23).

Unilatérales ou bilatérales, localisées, systématisées ou diffuses, ce n'est que dans moins de 10 % des cas que la lésion est retrouvée unique.

L'origine de ces images parenchymateuses est double. Tantôt, il s'agit de la traduction radiologique de l'infiltration granulomateuse lymphomatoïde au niveau du parenchyme, tantôt elles ne sont que la manifestation d'une atteinte d'un des éléments constitutifs de la trame bronchovasculaire.

o L'infiltration parenchymateuse par le granulome se manifeste généralement sous la forme d'une image ronde de nodule, dans plus de 80 % des cas (9) :

– typiquement nodules ou macronodules de 1 à 3 cm de diamètre, dont la localisation à la partie inférieure des champs pulmonaires semble plus fréquente. Ils sont denses, homogènes et relativement bien limités, leurs bords sont réguliers,

– plus rarement micronodules disséminés dans les deux plages pulmonaires, à l'origine d'aspect de miliaires «à gros grains»,

– ces aspects nodulaires peuvent confluer pour donner de véritables masses d'allure tumorale. Elles sont alors inhomogènes, à bords irréguliers.

Elles prennent parfois un aspect de broncho-pneumonie.

o Mais l'infiltration granulomateuse peut atteindre un des éléments de la trame broncho-vasculaire à l'origine d'images alors différentes :

– une opacité dense rétractile systématisée d'un trouble de ventilation n'est pas rare. Elle signe alors une infiltration ou une compression d'une grosse bronche. Rarement lobaires, ils sont généralement segmentaires ou sous-segmentaires à l'origine d'images grossièrement linéaires, «d'atélectasie en bande»,

– une opacité alvéolaire non systématisée, périphérique, accolée à la plèvre, associée à une réaction pleurale est le témoin d'un infarctus parenchymateux lorsque le granulome obstrue totalement un vaisseau (13).

o Enfin, d'autres images radiologiques pulmonaires sont parfois rencontrées :

– les atteintes pleurales avec pneumothorax ou épanchement pleural sont rencontrées dans moins de 20 % des cas,

– les adénopathies médiastinales semblent exceptionnelles, en tout cas au stade encore«bénin» de l'affection.

Généralement présentes dès la découverte de la maladie, ces images se modifient avec son évolution ou l'efficacité du traitement. C'est souligner ici le rôle des radiographies pulmonaires dans la surveillance.

Elles peuvent diminuer, voire disparaître complètement dès les premières semaines de traitement. Dans d'autres cas au contraire, elles se multiplient, s'agrandissent, confluent.

Un élément radiologique évolutif très particulier doit être précisé. C'est l'apparition d'une perte de substance avec ou sans niveau liquide au sein d'un ou plusieurs nodules, donnant une image cavitaire, classiquement à bord épais. Parfois cliniquement annoncée par des hémoptysies, elle correspond à une nécrose intra-nodulaire. Ayant un caractère péjoratif certain, c'est un aspect évolutif rencontré dans près de 30 % des cas.

II – LES AUTRES CONSTATATIONS RADIOLOGIQUES

Elles sont la traduction des différentes localisations de la granulomatose lymphomatoïde, mais n'ont pas ce caractère d'orientation diagnostique que peuvent posséder les images pulmonaires.

A - Les localisations cérébrales

Lorsque l'infiltration cellulaire est suffisamment importante, elle peut avoir une traduction à la scintigraphie ou à l'angiographie cérébrale. Mais c'est la tomodensitométrie qui met parfaitement en évidence l'aspect tumoral des lésions, et leur topographie (22). Elle permet en outre de les différencier d'un infarcissement fréquemment rencontré. Enfin, comme pour la radiographie, mais dans une moindre mesure, elle permet de suivre l'efficacité de la thérapeutique (68).

B - Les localisations abdominales

- L'échotomographie hépatique permet parfois de préciser l'aspect homogène ou non d'une hépatomégalie.
- La scintigraphie hépatique peut mettre en évidence des images lacunaires, lorsqu'elles sont suffisamment importantes.
- Une volumineuse masse lymphomatoïde mésentérique peut marquer son empreinte sur l'opacification barytée de l'intestin.

En réalité, ces examens radiologiques sont trop peu spécifiques quant à leur résultat pour apporter au diagnostic de la maladie. Ils trouvent toute leur importance, par contre, dans l'appréciation de son extension.

ÉTUDES ANATOMO–PATHOLOGIQUES –

Si la clinique et les examens radiologiques pulmonaires forment un ensemble relativement cohérent, c'est sur son aspect histologique que la granulomatose lymphomatoïde a été isolée.

L'isolant de la maladie de WEGENER, LIEBOW, CARRINGTON et FRIEDMAN y précisent en effet des éléments distinctifs purement histologiques. L'accent est mis sur le caractère angiocentrique et angiodestructeur très caractéristique du granulome, mais plus encore sur le polymorphisme de la prolifération cellulaire avec un nombre plus ou moins important de cellules atypiques souvent plasmocytoïdes.

Les lésions histologiques sont identiques au niveau des différentes localisations de la maladie : parenchyme pulmonaire, système nerveux ou revêtement cutané, mais aussi foie, rein, mésentère ou les autres localisations (54).

I – LES LÉSIONS PULMONAIRES

Avant de les aborder, rappelons que c'est sur les lésions pulmonaires que la maladie a été individualisée. Il convient également de rappeler la quasi constance de la présence de ces lésions au point qu'elles étaient considérées comme un élément indispensable au diagnostic. Cependant des cas de granulomatose lymphomatoïde, typiques dans leur étude histologique ou leur profil évolutif, mais sans atteinte pulmonaire, sont actuellement décrits, élargissant ainsi le cadre de cette affection.

1. – Aspect macroscopique

Les lésions se présentent comme des nodules de 0,5 à 3 cm de diamètre, gris rosé, fermes, bien limitées, sans capsules, parfois confluentes. Les foyers sont souvent nécrosés et excavés.

Souvent situées en plein parenchyme, ces lésions peuvent apparaître à proximité de grosses bronches responsables de leur obstruction, rendant compte des troubles de ventilation.

2. – Aspect microscopique

En microscopie conventionnelle, la lésion prend la forme d'un granulome formé d'un infiltrat cellulaire lymphomatoïde, angiocentrique et angiodestructeur.

a – L'infiltrat cellulaire est polymorphe. On retrouve en effet :

– des lymphocytes,
– des plasmocytes,
– des histiocytes,
– de grandes cellules plasmacytoïdes prenant un aspect intermédiaire entre plasmocytes et histiocytes,
– mais également des éléments polynucléés : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles en petit nombre.

D'autre part, l'aspect atypique de l'infiltrat est souligné par la présence de cellules d'allure d'emblée inquiétante :

– noyau basophile avec nucléoles nombreux, prohéminents,
– mitoses fréquentes .

Fait essentiel, ces grandes cellules atypiques n'ont jamais les caractéristiques des cellules de Reed–Steinberg.

b - La lésion vasculaire :

Elle concerne les artères de petits calibres mais également les veinules.

Elle se traduit par l'envahissement des parois par l'infiltrat cellulaire. Le revêtelent endothélial est étiré, soulevé, puis dissocié par le passage de cellules lymphoïdes.

La lumière vasculaire est ainsi oblitérée par la protrusion de bourgeons cellulaires, de manière plus ou moins complète expliquant les phénomènes d'ischémie et de nécrose centrant parfois le granulome.

Lorsque le granulome intéresse la vascularisation péribronchique, les petites bronches sont parfois atteintes par ce même phénomène.

Enfin, il n'existe pas de nécrose fibrinoïde.

Peu d'études ont été réalisées en microscopie électronique. Nous en détaillerons les résultats dans un chapitre distinct.

II – LES LÉSIONS CUTANÉES

Localisées le plus souvent au derme, elles peuvent atteindre parfois l'hypoderme.

L'épiderme est ulcéré par des infiltrats disposés sur toute la hauteur du derme. Les infiltrats composés comme dans le parenchyme pulmonaire d'une population cellulaire polymorphe, sont bien limités en nodules ou en travées, parfois confluents. Ils adoptent une disposition périvasculaire, mais souvent détruisent cet axe vasculaire qui peut être difficilement retrouvé.

A un moindre degré, ces lésions englobent les annexes.

III – LES LÉSIONS NERVEUSES

Peu d'études sont bien documentées sur cette localisation, liée à la difficulté du prélèvement.

L'ensemble du système nerveux peut être atteint par le granulome, sa distribution étant ubiquitaire sans topographie préférentielle (66).

A – Au niveau des nerfs périphériques et des nerfs crâniens, à côté de l'infiltrat typique de la granulomatose lymphomatoïde, s'associent des foyers de démyélinisation segmentaire.

B – Au niveau du système nerveux central, les atteintes sont fréquentes, mais vraisemblablement sous-estimées du fait de leur latence clinique. C'est l'autopsie qui permet de les retrouver.

1. Macroscopiquement :

La lésion constituée de nodules de taille variable peut être retrouvée au niveau du cortex cérébral, mais également dans la substance blanche, les noyaux gris, le tronc cérébral, le cervelet ou les leptoméninges.

2. Microscopiquement :

On retrouve le granulome angiocentrique et angiodestructeur associé à une nécrose de coagulation particulièrement importante.

Les zones de nécrose englobent des débris cellulaires et sont entourés d'infiltrats cellulaires denses faits de tous les éléments habituellement rencontrés dans la lésion.

Au niveau de la substance blanche s'associe en plus de l'infiltrat cellulaire polymorphe, une gliose réactionnelle avec des astrocytes hypertrophiques, monstrueux, plurinucléés (48).

C – Les méninges peuvent être également le siège d'un infiltrat lymphomatoïde.

Mais si les localisations pulmonaires, cutanées ou neurologiques représentent les trois sites électifs de l'apparition du granulome, pratiquement tous les autres organes peuvent être touchés, tantôt alors responsable d'une symptomatologie clinique ou biologique, tantôt, totalement muet et découvert alors à l'autopsie.

Parmi les organes les plus fréquemment atteints, citons les reins, le tube digestif, le foie, le pancréas, la rate.

D – Les atteintes rénales .

Cliniquement muettes, elles sont retrouvées dans plus de 30 % des cas.

L'aspect macroscopique et microscopique est typique.

Les lésions sont retrouvées en plein parenchyme, mais, fait capital, il n'existe jamais de lésions de glomérulonéphrite.

E – Les localisations digestives :

S'étendant sur une partie plus ou moins importante du tube digestif, les lésions déterminent au niveau de la paroi intestinale des ulcérations avec perte de substance pouvant être à l'origine de saignements.

L'atteinte mésentérique est retrouvée dans plusieurs observations pouvant s'étendre à toute la cavité péritonéale.

F – Les lésions hépatiques sont présentes dans 30 % des cas environ :

Le granulome lymphoïde se situe essentiellement au niveau des espaces portes.

Mais la capsule de Glisson, la vésicule ou les conduits biliaires peuvent être atteints.

Enfin, la présence du granulome a pu être retrouvé dans pratiquement tous les autres organes. Citons :

- le cœur,
- les glandes surrénales,
- la prostate,
- la langue,
- les muscles, les sinus de la face, la thyroïde, la vessie, l'œil,
- les glandes salivaires.

Les organes hématopoïétiques et les sites réticulo-endothéliaux sont paradoxalement la plupart du temps épargnés par un processus dont la composante lymphomateuse est prédominante et dont l'évolution en lymphome malin est caractéristique.

Dans l'étude de KATZENSTEIN (29) des ganglions cervicaux ou médiastinaux sont biopsiés dans 42 cas. Leur étude morphologique est normale, on retrouve une simple hyperplasie réactionnelle. Dans un cas, l'étude d'un ganglion lymphatique est interprété comme un lymphome alors que la biopsie pulmonaire donne le diagnostic de granulomatose lymphomatoïde dans le même temps.

Dans les trois autres cas, c'est après plusieurs mois ou années d'évolution d'une granulomatose lymphomatoïde prouvée par biopsie pulmonaire que l'étude ganglionnaire répond lymphome.

FAUCI (14) retrouve une atteinte de la moelle osseuse dans 5 cas. La rate est le siège d'un infiltrat cellulaire typique dans 4 cas sur 15.

Cependant, lorsque la rate ou les ganglions lymphatiques sont atteints, l'étude histologique retrouve les stigmates d'une pathologie maligne lymphoïde, mais l'atypie cellulaire est telle qu'elle rend bien souvent la classification du lymphome impossible.

Ces faits soulignent les rapports étroits qui existent entre la granulomatose lymphomatoïde et l'apparition d'un lymphome, rapports que nous étudierons avec l'évolution de la maladie.

→ LES ÉTUDES ULTRASTRUCTURALES :

Peu d'études en microscopie électronique ont été réalisées. Elles ont porté sur des prélèvements pulmonaires (5) (18), cutanés (30) (44) (65) ou cérébraux (51) (41). Elles confirment le grand polymorphisme cellulaire du granulome tant au niveau des types cytologiques rencontrés que des stades de maturation.

– Au niveau cutané, l'étude de KAY a porté sur les histiocytes présents de façon prédominante. Il observe des degrés variables de différenciation et d'activité, admettant leur origine «réticulo-histiocytaire».

– Au niveau cérébral, PENA distingue quatre types de cellules, lymphocytoïdes, plasmocytoïde, histiocytaire et macrophagique.

– Pour SCHNITZLER (65), la population cellulaire observée dans une lésion cutanée est essentiellement composée de lymphocytes et d'histiocytes, mais également d'un

nombre important de plasmocytes dont certains sont bien différenciés mais d'autres présentent des anomalies de la maturation nucléo-plasmique allant jusqu'à des formes indifférenciées.

– Au niveau pulmonaire enfin, une étude récente (BRAMBILLA) met l'accent sur l'extrême polymorphisme de la population cellulaire avec tous les stades de maturation rencontrés depuis les petits lymphocytes à noyaux réguliers jusqu'aux formes immunoblastiques et plasmocytaires.

Sur le versant vasculaire de l'affection, l'apport de la microscopie électronique dans cette étude concerne particulièrement les limitantes élastiques retrouvées cernées d'un matériel dense osmiophile microfibrillaire.

Ainsi, affection décrite à partir de données anatomo-pathologiques, la granulomatose lymphomatoïde a sa signature histopathologique dans une lésion granulomateuse tout-à-fait caractéristique où l'atteinte vasculaire avec destruction sans nécrose fibrinoïde centre une infiltration cellulaire très polymorphe mais à prédominance lymphocytaire.

Cependant, dans cette affection, dont l'étiopathogénie est encore actuellement très imprécise, et compte tenu de l'évolution caractéristique de la maladie vers un lymphome, d'autres techniques au-delà de l'étude ultrastructurale sont utilisées afin de caractériser mieux cette prolifération lymphocytoïde.

C'est l'apport des techniques immunocytologiques que nous allons maintenant envisager.

→ ETUDE DU COMPOSANT LYMPHOIDE DU GRANULOME :

Très peu d'études ont été actuellement réalisées permettant de mieux approcher la composante lymphomateuse du granulome (1) (21) (45) (52), et les résultats en sont sinon contradictoires, en tout cas divergents, concernant l'origine de la prolifération lymphoïde.

A – Origine lymphocytaire B :

A partir de 4 cas de granulomatose lymphomatoïde, BENDER et JAFFE (1) réalisent une coloration immuno-peroxydasique sur des sections de tissu pulmonaire fixé dans du formol à 10 %.

Les réactifs utilisés sont préparés à partir de sérum de lapin immunisé contre les immuno-globulines humaines IgG, IgA, IgM, Kappa ou lambda.

Seules les immunoglobulines intracytoplasmiques sont mises en évidence par cette technique.

Dans deux cas typiques de granulomatose lymphomatoïde, 10 à 15 % des cellules sont colorées par cette technique. Les immunoglobulines sont polyclonales. Il s'agit de plasmocytes et d'immunoblastes compatibles donc avec une prolifération de lymphocytes B.

Dans un de ces deux cas, la méthode permet de colorer près de 80 % des cellules pour une immunoglobulinémie G/Kappa, signant la prolifération monoclonale et correspondant histologiquement à une zone centrale d'aspect sarcomateux.

Ainsi, pour ces auteurs, la prolifération lymphoïde de l'affection a pour origine des lymphocytes B.

B - Origine lymphocytaire T :

Les tentatives de caractérisation de la prolifération lymphomateuse ont été plus récemment remis en question. Pour NICHOLS et al. (45) au contraire, les lymphocytes retrouvés dans le granulome seraient d'origine T.

Ils utilisent une suspension hétérogène de cellules provenant de lésions parenchymateuses. Les immunoglobulines de surface sont recherchées par des antisérums spécifiques. La caractérisation des lymphocytes T est réalisée par la technique des rosettes E.

Après avoir testé la viabilité cellulaire (exclusion au bleu trypan), les résultats retrouvent près de 90 % de cellules formant des rosettes E, parmi l'ensemble des cellules en suspension.

Cette présence des lymphocytes T prédominant a été également retrouvée dans d'autres cas de granulomatose lymphomatoïde (52).

Il semble en tout cas raisonnable d'envisager que l'utilisation dans un proche avenir d'anticorps monoclonaux puisse permettre de déterminer avec certitude l'origine cellulaire de la prolifération.

Ainsi, en complément de l'étude histologique de la lésion granulomateuse que nous avons vue tout à fait spécifique, ces constatations permettent de tendre un lien entre les «images» anatomo-pathologiques et une origine immunologique probable de la maladie, que nous reverrons au chapitre étiopathogénie.

EVOLUTION DE LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE –

Maladie grave dont le pronostic péjoratif est toutefois tempéré actuellement par quelques succès thérapeutiques, véritables rémissions complètes pour utiliser un vocabulaire carcinologique, la granulomatose lymphomatoïde se caractérise, outre son aspect anatomo-pathologique particulier, par une évolution dans un certain nombre de cas vers un véritable lymphome.

C'est cette évolution, véritable transformation, qui tient sous sa dépendance le pronostic de la maladie.

I – LE PRONOSTIC

Le pronostic de la granulomatose lymphomatoïde est très mauvais avec une médiane de survie de 14 mois environ. A deux ans la survie n'est plus retrouvée que dans 25 % des cas environ (29).

Mais des rémissions prolongées atteignent 4 ans ou plus. Sur 15 cas, FAUCI (14) présente quatre rémissions complètes à 6 ans et l'évolution la plus longue actuellement connue est de 18 ans (citée in 46).

II – L'EVOLUTION

Les différentes localisations de la granulomatose lymphomatoïde apparaissent sans ordre :

- les signes pulmonaires, les plus constants, sont loin d'être présents d'emblée au début de la maladie. Leur délai d'apparition est variable et dans un cas rapporté par LIEBOW, les lésions cutanées ont ouvert le tableau, 9 ans avant les premières atteintes pulmonaires ;
- les manifestations neurologiques peuvent également ouvrir la scène clinique, jusqu'à 5 ans avant les lésions pulmonaires dans un cas rapporté par KATZENSTEIN ;
- enfin, certaines manifestations par contre ont incontestablement une valeur péjorative. En particulier l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens précèdent le décès de quelques semaines généralement.

III – LES CAUSES DE DECES

La destruction progressive du parenchyme pulmonaire est fréquemment la cause de décès dans un tableau d'hémoptysie foudroyante ou d'insuffisance respiratoire aiguë, à l'occasion d'une surinfection.

Les localisations au système nerveux central favorisent les accidents hémorragiques.

Enfin il convient de souligner la fréquence des surinfections et septicémies chez des patients immuno-déprimés.

Mais c'est la survenue d'un lymphome malin, atypique dans sa caractérisation cellulaire, qui représente l'élément le plus particulier de l'évolution terminale de la maladie.

IV – EVOLUTION LYMPHOMATEUSE DE LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE

C'est la seule forme évolutive vraiment caractéristique de la maladie.

Cette évolution sur un mode lymphomateux pose des problèmes thérapeutiques compte tenu de sa résistance habituelle aux traitements proposés. Elle soulève également le problème de la nosologie exacte de la granulomatose lymphomatoïde, considérée alors par certains comme un véritable état prélymphomateux.

1. – Fréquence

Cinq des quarante patients de la description initiale de LIEBOW ont développé un lymphome. Ces lymphomes ont été qualifiés d'atypiques car ne pouvant être inclus dans la classification histologique habituellement utilisée.

Cette proportion élevée (12,5 %) est bien supérieure au risque d'une population témoin. Sept ans plus tard, à propos de 152 cas incluant les 40 cas de la description originale, KATZENSTEIN (29) retrouve cette proportion rigoureusement identique.

Dans une étude récente (14), une proportion encore plus importante est retrouvée de l'ordre de 47 % des cas.

2. – Caractéristiques

La découverte de lésions différentes de celles de la maladie initiale est réalisée lors de l'autopsie dans la grande majorité des cas.

Dans un cas, c'est une seconde biopsie chirurgicale, 3 ans après une rémission complète qui a permis de faire la preuve de la localisation lymphomateuse.

Il existe peu de signes cliniques permettant de suspecter le passage vers la malignité. La présence d'adénopathies périphériques ou médiastinales, la palpation d'une splénomégalie doivent la faire envisager, la granulomatose lymphomatoïde respectant habituellement les sites réticulo-endothéliaux.

Toute inefficacité thérapeutique ou rechute doit la faire envisager également.

Les localisations en sont multiples et ubiquitaires, superposables en cela à l'atteinte pulmonaire. La fréquence de la transformation lymphomateuse des localisations neurologiques avec diffusion méningée rend compte dans une certaine mesure de la signification pronostique péjorative que prend cliniquement une atteinte d'un nerf crânien.

L'étude histologique permet de reconnaître une infiltration le plus souvent monomorphe de cellules aux caractères franchement malins.

Le noyau cellulaire est excentré, contenant de volumineuses mottes de chromatine, ou un volumineux nucléole basophile. Le cytoplasme est abondant.

Les mitoses sont fréquentes.

La distribution de la lésion est diffuse, en nappe, effaçant parfois les stigmates typiques de la granulomatose lymphomatoïde, et rendant alors son caractère secondaire difficile à mettre en évidence.

La classification : l'atypie cellulaire de cette prolifération lymphomateuse maligne la rend très difficile à classer. De nombreux types de lymphome sont retrouvés (43), mais très souvent on se contente de l'appellation de lymphome malin atypique ou inclassable :

- sarcome immunoblastique pour la plupart des auteurs (58) (39) (29) ;
- lymphosarcome lymphocytique diffus peu différencié (3), lymphosarcome diffus lymphoblastique selon la classification de l'OMS,
- lymphosarcome histiocytique diffus ou lymphosarcome prolymphocytaire ou prolymphocytolymphoblastique selon l'OMS (68).

Un dernier point enfin mérite d'être soulevé en dehors de la résistance de cette transformation à tous les protocoles thérapeutiques tentés, c'est celui concernant le caractère spontané ou induit par la thérapeutique de l'apparition du lymphome.

Il est maintenant prouvé, en effet, que l'administration de drogues cytotoxiques sur une longue période est un facteur favorisant l'apparition de néoplasie lymphomateuse.

Pour FAUCI au contraire, les patients qui ont développé un lymphome, sont ceux qui n'ont pu bénéficier à temps de l'association thérapeutique Prednisone–Cyclophosphamide, ou ceux pour lesquels le traitement a été interrompu.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL –

Le diagnostic de granulomatose lymphomatoïde repose sur l'analyse anatomopathologique. Mais l'étude des différents éléments qui caractérise la maladie permet de la classer dans le cadre de ce que LIEBOW appelle les angéïtes et granulomatoses pulmonaires (74).

Cependant la présence au sein des infiltrats cellulaires, d'éléments lymphoïdes à la morphologie franchement inquiétante, jointe à l'évolution clinique et histologique en véritables lymphomes oblige à considérer cette granulomatose comme un possible état prélymphomateux.

La première partie de ce chapitre permettra de comparer les différentes maladies appartenant au concept de granulomatose et angéïtes pulmonaires (12) alors que la seconde partie envisagera les différentes affections malignes caractérisées par une prolifération lymphoïde, permettant ainsi de situer la granulomatose lymphomatoïde à la frontière de ces deux groupes et d'étudier les éléments qui l'en distinguent.

I – GRANULOMATOSE ET VASCULARITE

Parmi les maladies à prédominance granulomateuse, c'est par la maladie de WEGENER que nous commencerons. C'est en effet du cadre de cette affection qu'a été individualisée la granulomatose lymphomatoïde.

A – La granulomatose de WEGENER

D'abord décrite par KLINGER en 1931, la maladie est individualisée et caractérisée par WEGENER en 1936 (74). Elle est définie par une triade diagnostique, associant une angéïte et un granulome au niveau du haut appareil respiratoire et de l'ensemble trachéobronchique, une angéite généralisée sur les petits vaisseaux et une glomérulonéphrite segmentaire et focale. Les deux sexes sont touchés de façon égale et surtout à partir de la cinquième décade.

Les premières lésions atteignent d'abord l'appareil respiratoire et plus spécialement la sphère ORL : sinusite, rhinorrhée, épistaxis. Puis apparaissent des ulcérations de la muqueuse nasale et du nasopharynx aboutissant à des perforations de la cloison nasale et parfois à de gigantesques destructions de toutes les structures faciales.

Les lésions pulmonaires sont retrouvées dans plus de 95 % des cas. Annoncées par des hémoptysies, une toux, une dyspnée, voire des épanchements pleuraux ou pneumothorax, les radiographies pulmonaires retrouvent des opacités multiples prédominantes aux bases et souvent cavitaires.

Les lésions rénales à type de glomérulonéphrites segmentaires et focales apparaissent généralement tardivement mais dominent le pronostic.

Cependant, la granulomatose de Wegener est une «maladie de système» et bien d'autres organes peuvent être touchés :

- atteintes oculaires : kératoconjonctivite, uvéite,
- atteintes cutanées : bulles, rash, vésicules, ulcérations,
- atteinte cardiaque : péricardite, coronarite,
- atteinte neurologique, musculaire ou des organes génitaux.

Histologiquement, il s'agit d'une infiltration de la paroi des veines et des artères par des cellules inflammatoires avec formation de granulomes. Les vaisseaux sont souvent obstrués par des thromboses ou un tissu de granulation . Les fibres élastiques sont détruites et peut apparaître une nécrose fibrinoïde.

Le pronostic constamment fatal de cette affection a été amélioré de manière certaine par la corticothérapie mais essentiellement par le cyclophosphamide qui donne des résultats remarquables.

B – Les formes limitées de la granulomatose de Wegener

Ce concept de forme limitée de granulome de Wegener, proposé dès 1966 par LIEBOW et CARRINGTON (6) repose sur l'absence de glomérulonéphrite et d'atteinte ORL et surtout une évolution beaucoup moins dramatique.

Les risques pulmonaires cliniques et radiologiques sont identiques à ceux de la granulomatose typique. Une atteinte du tractus gastro-intestinal ou cutanée peut se rencontrer de même que la localisation rénale du granulome.

L'histologie de cette forme est très proche de la forme classique et la différenciation de ces deux variantes sur des données anatomo-pathologiques est impossible.

Le diagnostic ne peut être proposé que sur l'évolution de la maladie ; le pronostic de cette forme étant bien meilleur.

Ainsi l'absence de lésions ORL de glomérulonéphrite segmentaire et focale permet de superposer plus facilement cette forme limitée à la granulomatose lymphomatoïde, que la forme complète décrite par WEGENER. L'histologie les en sépare cependant de manière assez nette.

C – Les autres maladies à prédominance granulomateuse

• **Le granulome malin centro-facial :**

Il s'agit d'un infiltrat cellulaire lymphoplasmocytaire et histiocytaire avec fibroblastes et polynucléaires neutrophiles détruisant progressivement la muqueuse nasale puis toutes les structures de la face.

Ses caractéristiques histologiques le rapproche de la granulomatose de Wegener au point qu'il est considéré comme la forme localisée d'une entité dont la granulomatose de Wegener serait la forme systémique.

Ici, seul l'aspect polymorphe de l'infiltrat cellulaire rappelle la granulomatose lymphomatoïde.

• **La réticulose polymorphe** a une place très particulière au sein de ces granulomatoses.

Cliniquement, elle se conduit comme le granulome malin centrofacial, mais histologiquement elle réalise un tableau tout à fait identique à celui de la granulomatose lymphomatoïde : de grandes cellules lymphoïdes, à noyau irrégulier, hyperchromatique et nucléolé sont disséminées dans des infiltrats lymphoplasmocytaires. Ceux-ci envahissent les parois vasculaires. Cette ressemblance est telle qu'elle conduit certains (10) (70) à penser qu'il ne s'agit en réalité que de la localisation à la face d'une affection dont la granulomatose lymphomatoïde serait la forme systémique, diffuse.

• **La sarcoïdose :**

Maladie systémique d'étiologie indéterminée, la sarcoïdose est caractérisée par la dissémination de sa signature histopathologique : le granulome épithélioïde, non spécifique de la maladie puisqu'il peut être retrouvé au cours de la tuberculose, des mycoses, des pneumopathies d'hypersensibilités ; il comprend au centre des cellules épithélioïdes dérivées du macrophage, avec présence de cellules géantes à nombreux noyaux périphériques et tout autour une couronne d'éléments inflammatoires essentiellement lymphocytaires, l'ensemble étant bordé par un tissu conjonctif.

Comme dans la granulomatose lymphomatoïde, la dissémination du granulome est ubiquitaire prédominant à l'appareil respiratoire et à la peau, mais l'aspect histologique en est très éloigné. De même le profil évolutif, nettement plus favorable.

Mais, dans le cadre des maladies à prédominance granulomateuse, et en dehors du granulome malin centro-facial et de la sarcoïdose, existent deux autres affections pouvant poser de véritables problèmes de diagnostic différentiel avec la granulomatose lymphomatoïde.

- **Necrotising sarcoïd granulomatosis :**

Entre la sarcoïdose sans nécrose caséeuse et la granulomatose de Wegener, LIEBOW décrit en 1973 (36) une atteinte granulomateuse des vaisseaux pulmonaires et du parenchyme. Histologiquement, il existe des cellules géantes et épithélioïdes groupées avec un certain degré de nécrose. Les artères et les veines sont infiltrées par un granulome nécrosant ou une prolifération diffuse des cellules géantes ou épithélioïdes. Autour du foyer de nécrose, les vaisseaux sont détruits par des cellules lymphocytaires, plasmocytaires et histiocytaires. Mais, et ceci contrairement à la granulomatose lymphomatoïde, les atypies cellulaires sont absentes.

Cliniquement, cette affection de l'adulte jeune et surtout de la femme, se manifeste par des signes généraux non spécifiques : malaise, fièvre, par de la toux ou des douleurs thoraciques. L'examen physique est pauvre, mais radiologiquement, on retrouve des opacités parenchymateuses à type de miliaires ou de nodules. Les images cavitaires sont ici rares, de même que les adénopathies médiastinales. Les atteintes caractéristiques de la sarcoïdose, adénopathies médiastinales ou périphériques, uvéite, lésions cutanées, sont absentes.

Le traitement efficace est représenté par la corticothérapie.

Comme dans la sarcoïdose, l'étiologie de cette affection granulomateuse est inconnue; quant à sa place nosologique précise, pour certains, il s'agit d'une forme limitée de la sarcoïdose, mais l'angéite diffuse, la nécrose, l'absence d'adénopathies hilaires ou de signes extrathoraciques plaident en faveur d'une maladie différente.

De toute façon, elles posent un problème diagnostique certain car des granulomes nécrotiques non caséeux peuvent survenir dans les formes complètes ou limitées de Wegener et dans la granulomatose lymphomatoïde ainsi que dans certaines réactions allergiques des alvéolites allergiques extrinsèques du poumon de fermier par exemple.

- **Bronchocentric granulomatosis (36) :**

Il s'agit d'une atteinte bronchique primitive par un granulome avec extension vasculaire secondaire. Cette maladie est caractérisée par une obstruction bronchique, des bronchectasies et une fibrose pulmonaire.

Cliniquement, on distingue deux groupes de patients selon qu'il existe ou non une symptomatologie asthmatique surajoutée.

Le premier groupe est composé de patients jeunes asthmatiques, présentant une toux, une dyspnée, des douleurs thoraciques et une éosinophilie fréquente.

Alors que le second groupe rassemble les patients non asthmatiques, plus âgés et présentant une symptomatologie plus minime.

Radiologiquement, on retrouve des images rondes localisées préférentiellement dans les lobes supérieurs. Des images de trouble de ventilation sont également possibles et dans 75 % des cas, ces lésions sont unilatérales.

Histologiquement, les lésions se caractérisent par une atteinte de l'épithélium de la muqueuse bronchique avec apparition de cellules épithéliales en fuseau disposées autour de la lumière bronchique, tendant à l'obstruer, produisant l'aspect caractéristique de granulome. Tout autour du granulome le tissu est infiltré par des cellules lymphocytaires et histiocytaires, ainsi que par des éosinophiles dans le groupe de sujets asthmatiques.

Les artères pulmonaires, mais aussi les veines, sont atteintes par contiguité avec épaississement de la paroi en regard des bronches.

Au niveau des grosses bronches, la sous-muqueuse est souvent infiltrée par un granulome érodant les cartilages.

L'aspect histologique est donc loin de la granulomatose lymphomatoïde.

Sur le plan pathogénique, il est maintenant admis que la nécrose bronchique est provoquée par une réaction d'hypersensibilité à un champignon de type Aspergillus, l'atteinte vasculaire n'étant que secondaire.

D – Les maladies à prédominance vascularitique

Il s'agit d'un groupe d'affections dont le support anatomique commun consiste en une atteinte de la paroi artérielle accompagnée d'une réaction inflammatoire périartérielle (35).

C'est le type d'artères touchées où les circonstances cliniques d'installation qui distinguent les différentes affections appartenant à ce concept. En effet, la description du granulome est identique chez toutes, avec une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire entourée d'une réaction granulomateuse inflammatoire contenant des lymphocytes, des histiocytes et des plasmocytes.

Ainsi, si l'infiltrat périvasculaire de ces angéïtes peut se superposer dans une certaine mesure et par son aspect polymorphe à celui de la granulomatose lymphomatoïde, la rareté des aspects cellulaires atypiques d'une part et la présence d'une nécrose fibrinoïde d'autre part, l'en distingue totalement.

• La périartérite noueuse :

La plus fréquente et la mieux connue de ces angéites. Toutes les artères peuvent être touchées, les lésions prédominant aux bifurcations artériolaires. Les veines par contre ne sont jamais impliquées.

Sur le plan clinique, on observe des lésions dans toutes les artérioles de l'organisme à l'exclusion des artérioles pulmonaires.

Au plan thérapeutique, la cyclophosphamide ajouté à la corticothérapie donne de bons et très bons résultats dans plus de 60 % des cas.

• L'angéite granulomateuse de CHURG et STRAUSS :

Séparée de la périartérite noueuse, elle se caractérise par un asthme sévère hyperéosinophilique, une atteinte cardiaque, des douleurs abdominales et des hémorragies digestives.

Le tableau clinique est donc loin de celui de la granulomatose lymphomatoïde.

• L'angéite d'hypersensibilité enfin répond à une origine allergique précise, apparaissant après un contact avec une substance antigénique médicamenteuse ou microbienne.

II – LYMPHOME–PSEUDOLYMPHOME

A l'opposé des manifestations granulomateuse et vascularitique du parenchyme pulmonaire, le diagnostic différentiel de la granulomatose lymphomatoïde doit envisager les atteintes où la prolifération lymphomateuse est prédominante. En effet, malgré le respect des sites réticulo-endothéliaux de la maladie dans la très grande majorité des cas, il existe deux caractères tendant à la rapprocher des lymphomes, d'une part l'importance des atypies cellulaires et d'autre part l'évolution en réel lymphome dans près de la moitié des cas. A tel point que l'on peut se demander si la granulomatose lymphomatoïde n'apparaît pas comme un véritable état prélymphomateux.

L'existence de lymphome pulmonaire primaire, tumeur lymphomateuse, prenant son origine dans le parenchyme pulmonaire est connue depuis 1947.

C'est SALTZEIN en 1963 (60) à partir de 14 cas personnels qui définit la notion de pseudo-lymphome en se basant sur une analyse anatomo-pathologique, mais aussi sur le profil évolutif de ces tumeurs, soulignant leur caractère bénin.

Enfin, en 1969, LIEBOW (37) isole une forme diffuse de pseudo-lymphome pulmonaire indistinguable histologiquement de la forme localisée de SALTZEIN et qu'il incorpore dans le groupe des pneumonies interstitielles diffuses sous le nom de pneumonie interstitielle lymphoïde.

Si cliniquement et histopathologiquement, ces trois pathologies pulmonaires à lymphocytes mûres semblent parfaitement identifiées, leur distinction pathogénique ou évolutive n'est pas définie catégoriquement.

A – Le lymphome pulmonaire

Il s'agit de la prolifération en masse, d'aspect tumoral, en plein parenchyme pulmonaire de lymphocytes mûrs, réguliers, sans monstruosités associées, mais de façon inconstante à des plasmocytes.

Les lésions se répartissent en foyers nodulaires pouvant s'étendre aux ganglions médiastinaux d'une part, à la plèvre d'autre part.

Cliniquement, la latence est la règle et la découverte est fréquemment le fait d'un dépistage radiologique. Les signes fonctionnels les plus fréquents sont la toux et les douleurs thoraciques. L'examen clinique est pauvre et surtout, fait essentiel, les aires ganglionnaires périphériques sont libres, parallèlement à l'absence de splénomégalie.

L'examen radiologique retrouve des opacités nodulaires isolées ou multiples, des infiltrations floues uni ou plurilobaires. Les images de topographies diverses cependant respectent souvent la perméabilité bronchique à l'origine de bronchogramme sérique au sein des opacités.

Le diagnostic n'est fait que sur l'étude histologique de prélèvement, réalisé plus par thoracotomie que par biopsie transbronchique lors d'une fibroscopie.

L'évolution de ces atteintes est lente, la rémission allant jusqu'à 5 ans est la règle après un traitement chirurgical et chimiothérapique. Une seconde rémission est encore possible après récidive mais le décès survient habituellement au terme d'une généralisation sarcomateuse.

B – Le pseudo-lymphome

Entité non reconnue par tous, il s'agissait d'agrégats pseudotumoraux de cellules lymphoïdes sans critères histologiques de malignité et dont la différence avec le lymphome repose sur le pronostic plus favorable.

Pour SALTZEIN le pseudo-lymphome se caractérise par une infiltration cellulaire mixte ou prédominent les lymphocytes mûrs, avec une proportion variable de plasmocytes, de centres clairs germinatifs et l'intégrité des ganglions de voisinage ; ces éléments apparaissent comme autant d'arguments de bénignité.

Cliniquement asymptomatique, le pseudo-lymphome se présente radiologiquement comme une opacité de taille variable, mal délimitée, et plus volontiers périphérique, souvent unique, l'atteinte ganglionnaire est absente. Le traitement en est essentiellement chirurgical.

Ses critères de bénignité ont pu être reconnus dans l'aspect polyclonal de la prolifération, mis en évidence par des techniques immunochimiques, ou dans le profil évolutif de ces proliférations.

En réalité, ces critères semblent ne pas faire leur preuve et dans bon nombre de cas, les pseudo-lymphomes ne sont en réalité que des états prélymphomateux, l'évolution à long terme se faisant après une récidive vers une réelle malignité.

C – La pneumonie interstitielle lymphoïde (37)

Elle correspond à une infiltration diffuse de la trame conjonctive pulmonaire par des lymphocytes matures, mêlés à des plasmocytes peu nombreux mais toujours présents et des cellules d'allures histiocytaires. Quand l'infiltration lymphocytaire est majeure, il se forme des nodules à centre germinatif clairs.

Cliniquement, la symptomatologie est dominée par la toux, la dyspnée et l'altération de l'état général.

La radiographie pulmonaire objective des lésions intéressant l'ensemble du tissu interstitiel pulmonaire où prédominent les images réticulo-nodulaires. L'affection est parfois associée à un syndrome de Gougerot–Sjögren ou à une dysglobulinémie, ou à une maladie auto-immune.

L'évolution, lente, se fait vers l'insuffisance respiratoire par fibrose interstitielle, rarement en lymphome malin.

Enfin, le caractère polymorphe de l'infiltrat de la granulomatose lymphomatoïde peut faire évoquer :

D – Une maladie de Hodgkin

Mais on n'y retrouve jamais de cellules de Steinberg et 90 % des localisations pulmonaires de la maladie de Hodgkin sont de type scléreux ou nodulaire. De toute façon, l'atteinte des ganglions médiastinaux y est constante. Enfin, il n'existe pas de vascularite dans la maladie de Hodgkin.

E – Et parmi les lymphomes malins non hodgkiniens

Seul le groupe du sarcome immunoblastique et des réticulosarcomes peut être discuté.

Ainsi, l'étude morphologique granulomateuse et l'analyse histologique de l'infiltrat à prédominance lymphocytaire de la granulomatose lymphomatoïde oblige à éliminer un grand nombre d'affections. Mais il est certain que sur le plan pratique le diagnostic différentiel de la granulomatose lymphomatoïde est plus restreint. Sur le versant granulomateux et vascularitique de l'affection, c'est à la granulomatose de Wegener et surtout à sa forme limitée qu'il se définit. Au contraire, lorsque l'infiltrat cellulaire lymphomateux prédomine, les difficultés sont plus grandes, et alors comme initialement dans notre observation, le diagnostic de lymphome est souvent évoqué.

PATHOGÉNIE –

Au carrefour des réactions granulomateuses systémiques et des syndromes lymphoprolifératifs, la pathogénie de la granulomatose lymphomatoïde est encore actuellement inconnue. Cependant un certain nombre d'éléments tirés de constatations cliniques biologiques ou structurales permettent d'envisager plusieurs hypothèses pathogéniques ne s'excluant pas forcément.

A – UNE AGRESSION VIRALE

Une origine virale dans la génèse de proliférations malignes a toujours été recherchée. Peu de faits ont reçu une vérification. Dans certains cas cependant, elle est incontestable.

1. – Expérimentalement d'abord, il existe des situations pathologiques chez l'animal où une lymphoprolifération s'accompagne de la mise en évidence de particules virales. Ainsi, dans la maladie du vison aléoutien (55) qui se caractérise par des lésions d'angéites, une prolifération lymphoréticulaire et des cellules plasmocytoïdes, des particules «virus like» ont été retrouvées. Une maladie voisine est connue chez les furets (31). De même dans la maladie de Marek du poulet, où se développe une lymphoprolifération au niveau cérébral et dans les viscères évoluant vers un lymphosarcome, un virus du groupe herpès a été isolé.

2. – Chez l'homme, plusieurs constatations vont dans le sens d'une atteinte virale :

- Des inclusions nucléaires ressemblant à du matériel nucléocapsidique du groupe paramyxovirus ont été isolés dans les cellules sarcomateuses de sujets atteints de granulomatose lymphomatoïde (8) (65).

- Des formations atypiques intranualécires ont également été observées par plusieurs auteurs dans des cellules lymphoïdes atypiques, mais leur origine virale n'a pu être démontrée (5) (30) (62).

– Le rôle d'une infection par le virus d'Epstein–Barr du groupe herpès, est actuellement admis à l'origine d'une prolifération lymphoïde maligne particulière : le lymphome de Burkitt. Et il est frappant, à ce sujet, de constater, même si les caractères histologiques en sont différents, les similitudes qu'il existe entre les atteintes du système nerveux central au cours du lymphome de Burkitt retrouvées dans près de 36 % des cas, et celle de la granulomatose lymphomatoïde.

– Suspectée par LIEBOW dès sa description originale, la preuve de l'atteinte par le virus d'Epstein–Barr dans l'origine de la maladie n'a pu être fournie. Cependant, une étude récente met en évidence (71) de façon troublante une réactivation d'une infection à EBV chez un patient atteint de granulomatose lymphomatoïde. L'élévation puis la chute sous l'effet du traitement du taux d'anticorps spécifiques et d'immuns complexes ainsi que le rôle de l'activation de l'EBV dans la dépression de l'immunité à médiation cellulaire, permettent à ses auteurs de proposer un rôle possible à ce virus dans l'apparition de la granulomatose lymphomatoïde.

B – UNE ORIGINE DYSIMMUNITAIRE

Il est maintenant admis que les états d'immuno-déficiences, qu'ils soient congénitaux ou acquis, provoqués, augmentent le risque d'apparition d'un lymphome (63).

En ce qui concerne les immunodéficiences provoquées, le risque de voir apparaître un lymphome est de 40 à 100 fois supérieur chez un transplanté rénal par exemple que dans la population normale (53). Il s'agit pour la plupart de sarcomes immunoblastiques et dont les lésions sont fréquemment retrouvées au niveau du système nerveux central (32), rappelant en cela celles de la granulomatose lymphomatoïde. Paradoxalement, 1 seul cas de granulomatose lymphomatoïde a été décrit actuellement chez un transplanté rénal (20). Mais il est certain d'autre part que cette affection récemment décrite peut donner le change histologiquement avec une prolifération lymphomateuse.

Par contre, des cas de granulomatose lymphomatoïde sont décrits, apparaissant chez des sujets dont l'immuno-déficience est provoquée.

MINARS en rapporte un cas chez un patient ayant subi une thymectomie pour myasthénie grave . Une granulomatose lymphomatoïde complique également un traitement immunosuppresseur pour un pemphigus (28).

Mais la prédisposition au développement de prolifération lymphomateuse maligne est également accrue au cours des déficits immunitaires congénitaux comme les réalisent certaines affections : agammaglobulinémie, ataxie télangiectasie, syndrome de Chediak Higashi ou syndrome de Wiskott Aldrich.

WARNER (73) signale une observation de granulomatose lymphomatoïde chez une jeune femme sujette à des infections staphylococciques récidivantes et chez laquelle un syndrome de DI GEORGE partiel est suspecté.

HAMMAR (19) en rapporte également un cas apparu dans le cadre d'une fibrose rétropéritonéale avec une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire.

Ainsi ces études restent encore fragmentaires dans ce domaine mais il est évident qu'elles permettent un rapprochement avec les troubles fréquemment rencontrés de l'immunité à médiation cellulaire ou humorale au cours de la maladie, sans toutefois que leur signification soit complètement reconnue ; manifestations secondaires à l'atteinte du système lymphoïde à la suite d'une agression par un agent inconnu ou au contraire le déficit immunitaire est primitif ne permettant plus alors la protection efficace de l'organisme contre l'agresseur.

C — LA LYMPHOPROLIFERATION, TEMOIN D'UN PROCESSUS AUTO-IMMUN

Certaines associations pathologiques sont rencontrées au cours de la granulomatose lymphomatoïde ; cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique, arthrite rhumatoïde, ou syndrome de Sjögren qui font évoquer un dérèglement du système B–lymphocytaire.

Avec la granulomatose lymphomatoïde, d'autres entités présentent des lésions de lymphoproliférations où la potentialité maligne n'apparaît qu'après un certain temps d'évolution.

C'est le cas par exemple de la lymphadénopathie angioimmunoblastique (15) où l'on retrouve une altération de l'architecture du ganglion lymphatique par une prolifération cellulaire diffuse et polymorphe à prédominance de lymphocytes, de plasmocytes et d'immunoblastes.

La maladie réalisant un tableau splénoganglionnaire fébrile est d'origine inconnue, cependant l'étude des populations lymphocytaires a permis de retrouver un déficit des lymphocytes T suppresseurs, responsable d'une prolifération polyclonale des lymphocytes B, elle-même à l'origine des signes de la maladie. L'évolution imprévisible se fait dans 20 % des cas vers une transformation maligne de type lymphome.

Enfin, si l'étiologie de cette affection est inconnue, il faut souligner la similitude clinique et anatomique retrouvée avec d'autres situations pathologiques comme les réalisent certaines affections virales animales évoluant vers une affection maligne : maladie du vison aléoutien ou néoplasie des lignées de souris NZB.

Dans le syndrome de Sjögren, l'infiltrat lymphoplasmocytaire atteint les glandes exocrines avec prédilection mais une infiltration semblable peut atteindre le tissu pulmonaire,

représentant également une possibilité de développement d'une prolifération maligne lymphoréticulaire (11). Et une observation exemplaire (75) rapporte le cas d'un patient ayant présenté de l'âge de 5 ans à 26 ans, un syndrome sec, se compliquant à 42 ans d'une pneumonie lymphoïde interstitielle et évoluant vers une granulomatose lymphomatoïde.

Le syndrome de Sjögren d'autre part, accompagne fréquemment une affection auto-immune : lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde. Dans 10 % des cas, il s'agit d'une affection hépatique autoimmune qu'accompagne ce syndrome : hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive.

Enfin, et comme dans la lymphadénopathie angioimmunoblastique, une prolifération maligne lymphomateuse de type sarcome immunoblastique peut venir compliquer l'évolution d'un syndrome de Sjögren, permettant ici encore un rapprochement avec l'évolution tout à fait caractéristique de la granulomatose lymphomatoïde, d'autant que si les organes généralement atteints sont différents, la présentation histologique est la même.

Ainsi, à partir de ces différentes constatations et des hypothèses pathogéniques qu'elles impliquent, il est tentant de faire de la granulomatose lymphomatoïde une maladie lymphoproliférative réactionnelle à une agression virale au cours de laquelle les troubles immunitaires provoqués favoriseraient l'émergence d'un clone cellulaire à potentialité maligne portant le pronostic de l'affection.

TRAITEMENT –

Beaucoup trop d'inconnues à propos de l'étiologie et de la pathogénie existent encore concernant la granulomatose lymphomatoïde pour y adapter un traitement spécifique. Néanmoins, la mise au point de protocoles de plus en plus précis permettent d'obtenir actuellement des rémissions de très longue durée, voire des guérisons.

L'efficacité de la corticothérapie et de l'utilisation d'agents cytotoxiques dans certaines maladies granulomateuses généralisées a été établie d'une grande efficacité. Ainsi, dans la granulomatose de Wegener il est maintenant admis que l'association à la corticothérapie de cyclophosphamide est le traitement préférentiel, donnant de très bons résultats, comré à l'évolution spontanée de la maladie.

D'autre part, certains types de lymphome sont maintenant reconnus bien répondre à l'association radiochimiothérapique et corticothérapique.

Sur ces données et compte tenu de la situation nosologique de la granulomatose lymphomatoïde, il était logique de proposer de tels moyens thérapeutiques.

Le traitement de la granulomatose lymphomatoïde comporte actuellement .

- la corticothérapie,
- la chimiothérapie,

mais également :

- la radiothérapie dans des cas précis,
- et la chirurgie enfin dans des situations exceptionnelles.

I – LA CORTICOTHÉRAPIE

Elle est utilisée généralement à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/24 h sous forme orale : PREDNISONE.

Compte tenu des effets secondaires à prévenir pour un traitement long, la posologie doit être adaptée en fonction du tableau clinique, biologique et ramené à la dose minimale efficace.

La majorité des patients de la description originale de LIEBOW (39) ont été traités par corticothérapie avec une amélioration clinique.

Dans la seule grande série actuellement publiée de152 cas, KATZENSTEIN (29) sépare 4 groupes selon que les patients reçoivent corticothérapie et/ou chimiothérapie avec les meilleurs résultats pour le groupe recevant seulement des corticoïdes mais dont les patients possèdent au départ la symptomatologie la moins inquiétante.

Sur les 15 patients suivis par FAUCI (14) 14 reçoivent de la Prednisone.

Quelle est l'efficacité de cette thérapeutique ?

Sur le plan respiratoire, l'amélioration clinique et radiologique suivie sur des radiographies pulmonaires successives, semble certaine.

On assiste le plus souvent à une régression et même à une disparition des images radiologiques pulmonaires. Mais sur le plan des autres localisations et en particulier neurologique, l'évolution tend à se poursuivre sans modification, comme si la sensibilité de ces localisations aux corticoïdes était nulle.

Dans l'observation que nous rapportons, notre patiente a été suivie pendant près de 10 mois sous corticothérapie seule, avec un état général relativement stable. La dyspnée et les autres signes fonctionnels respiratoires étaient absents. Deux éléments cependant sont à rapporter pendant cette période :

- l'apparition deux mois après le début de la surveillance, de signes cutanés sous forme de rash urticarien sur l'abdomen et aux cuisses, dont on a vu qu'ils pouvaient appartenir au tableau clinique ;
- la modification des images radiologiques avec disparition de certaines opacités mais modification ou apparition d'autres.

II – LA CHIMIOTHÉRAPIE

De nombreux produits immunosuppresseurs ou cytotoxiques ont été utilisés à un moment ou à un autre au cours de l'évolution de la granulomatose lymphomatoïde. Mais les études faites à ce sujet restent trop fragmentaires pour pouvoir en tirer des protocoles sûrs.

1. – La CYCLOPHOSPHAMIDE

C'est la drogue la plus utilisée. Son utilisation repose sur l'analogie morphologique qu'il existe entre la granulomatose lymphomatoïde et la granulomatose de Wegener :

– LEE (34) signale dès 1976 2 cas de bonnes réponses à l'association Prednisone–Cyclophosphamide.

– Mais en 1977, ISRAEL (26) ne retrouve aucune amélioration clinique ou biologique de 5 patients sous Cyclophosphamide. SALDANA (62) constate la même inefficacité sur 24 patients.

– Par contre, 7 des 13 patients de FAUCI (14) qui reçoivent de la Cyclophosphamide ont une disparition totale de toute symptomatologie. Dans cette même étude, et en analysant le traitement des patients décédés, est mis en évidence que 2 patients prenaient de la Cyclophosphamide à dose efficace.

2. – Le CHLORAMBUCIL

Introduit avec succès dans le traitement de la granulomatose de WEGENER dès 1965, il est utilisé sans succès par ISRAEL en 1977 dans 2 cas de granulomatose lymphomatoïde. Par contre il a été rapporté être particulièrement efficace dans un cas de BRAMBILLA(5) puisque la patiente après un an de traitement par l'association Prednisone/ Chlorambucil est restée cinq ans en rémission clinique et radiologique et qu'une rechute a très bien réagi après reprise de la même association thérapeutique.

3. – Enfin de nombreux autres produits cytotoxiques ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique de la granulomatose lymphomatoïde soit sous forme de monochimiothérapie : VINBLASTINE, METHOTREXATE, soit sous forme d'associations tels que le

C.O.P.P., le M.O.P.P. ou le C–MOPP, les résultats généralement décevants étant à mettre en parallèle avec une rectification du diagnostic initial de la granulomatose lymphomatoïde laissant la place, lors de nouvelles biopsies ou lors de l'étude nécropsique, à un lymphome malin.

Ainsi, de ces données encore fragmentaires et malgré l'utilisation d'une gamme étendue de drogue cytotoxique, il ressort que peu d'agents semblent avoir une réelle efficacité sur la maladie, le premier d'entre eux restant le Cyclophosphamide.

III – LE TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

Dans cette granulomatose angiocentrique et angiodestructrice, aux tropismes multiples, le traitement radiothérapique n'est qu'une thérapeutique d'appoint.

Des rémissions spectaculaires ont néanmoins été enregistrées sur des lésions très localisées.

FULLER et al. en 1978 (16) et SHANK (68) la même année rapportent des régressions importantes sur des lésions localisées : atteinte supraorbitaire, localisation cérébrale ou parenchymateuse pulmonaire. Dans une observation SORDILLO (69) retrouve la même efficacité.

En réalité, la difficulté d'apprécier la place de la radiothérapie dans le protocole thérapeutique est lié d'une part au caractère spécialement péjoratif de certaines localisations, en particulier au niveau du système nerveux central, et d'autre part à la mise en évidence après échec thérapeutique et études autopsiques de signes histologiques de lymphome malin soulignant par là même, la dualité évolutive de la maladie et permettant de comprendre que le traitement la contrôle au stade initial, pré-lymphomateux en quelque sorte, mais que celle-ci échappe à toute tentative au stade lymphomateux.

IV – LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Parce que de nombreux organes sont atteints, le traitement chirurgical a un rôle limité dans l'arsenal thérapeutique de la granulomatose lymphomatoïde.

Au niveau pulmonaire, c'est le plus souvent dans un but diagnostique et devant une forte suspicion de néoplasie que sont effectuées exérèse ou lobectomie avec parfois de très bons résultats (62).

Certaines localisations cérébrales sont également accessibles à un geste chirurgical avec des résultats satisfaisants mais transitoires (71).

Il faut enfin souligner l'existence de présentation de la granulomatose lymphomatoïde dans un tableau d'emblée chirurgical où le geste ne se discute pas comme dans le

cas rapporté par ODDOU (46) où la patiente présentait un tableau de syndrome occlusif intestinal conduisant à une laparotomie exploratrice. Le diagnostic est alors porté à l'analyse de la pièce opératoire.

En définitive, si il semble actuellement difficile de proposer un protocole thérapeutique précis, certaines orientations se dessinent à la lumière de travaux récents (29) (14) :

- association d'emblée de corticoïde et de cyclophosphamide,
- traitement de longue durée, au miminum une année,
- utilisation du Chlorambucil en relai de la Cyclophosphamide en cas d'échappement thérapeutique,
- enfin radiothérapie localisée ou traitement chirurgical dans les formes uniques ou très limitées en association avec le traitement médical.

* * *

CONCLUSIONS

—:—

A propos d'une observation anatomo-clinique de granulomatose lymphomatoïde, recueillie au Centre Hospitalier de Vichy, nous avons tenté, par une revue de la littérature, de faire le point de nos connaissances dans cette affection et des nombreuses inconnues qu'elle garde encore.

Définie par ses critères histologiques, la maladie se caractérise par l'apparition d'infiltrats cellulaires lymphoïdes, disposés en granulome autour des parois vasculaires et responsables des manifestations cliniques. Tous les organes peuvent être atteints, mais essentiellement les poumons, la peau et le système nerveux.

La manifestation pulmonaire la plus habituelle est radiologique : c'est la présence de nodules de taille variable, de un à trois centimètres de diamètre, disséminés dans les deux champs ; la toux et la dyspnée, fréquentes, ne faisant qu'orienter vers l'appareil respiratoire.

Au niveau cutané, le granulome est responsable, le plus souvent, de vastes ulcérations ; quant à la symptomatologie neurologique, elle est dominée par les syndromes déficitaires périphériques ou centraux liés à la dissémination granulomateuse.

Cependant, les localisations lésionnelles sont ubiquitaires, puisque pratiquement tous les organes peuvent être atteints, réalisant autant de formes cliniques.

Le granulome individualise la maladie.

L'infiltration cellulaire, où s'associent des cellules lymphoïdes, des éléments plasmocytaires et réticulo-endothéliaux, est centrée par un vaisseau et le détruit, rendant compte de son aspect angio-centrique et angio-destructeur.

Grâce aux techniques modernes de la microscopie électronique, de la cytochimie ou du marquage cellulaire, l'infiltrat est mieux décrit, mais reste mal compris. Il est constitué à plus de 80 % de cellules lymphocytaires T. En outre, de nombreux éléments cellulaires immatures ou atypiques expliquent l'aspect d'emblée inquiétant de la prolifération.

Si elles ont permis d'individualiser la maladie, les études anatomocliniques n'ont pas encore pu préciser sa place nosologique exacte. Au carrefour des angéites granulomateuses et des lymphomes, elle se distingue des premières et spécialement de la maladie de WEGENER par la richesse lymphoïde de son granulome, l'atteinte vasculaire prédominante associée au respect des sites réticulo-endothéliaux la séparant des seconds.

Particulièrement grave, l'évolution de la granulomatose lymphomatoïde est dominée par la possibilité de survenue dans 12 à 47 % des cas d'un véritable lymphome malin. sarcome immunoblastique généralement, mais parfois d'identification histologique difficile, cette transformation lymphomateuse dont les localisations neurologiques sont particulièrement fréquentes, échappe à toute tentative thérapeutique. Et cette possibilité de transformation maligne qui tient sous sa dépendance le pronostic, renvoie à la nature même de l'affection qui a pu être parfois qualifiée de véritable état pré-lymphomateux.

La pathogénie reste obscure. Le rôle d'un agent viral est suspecté dans l'étiologie de cette affection par analogie avec certaines lymphoprolifératıons animales ou des particules virales sont retrouvées. Mais l'importance des troubles dysimmunitaires mis en évidence de manière quasi-constante suggère cependant leur rôle déterminant dans l'apparition de la lymphoprolifération et la formation du granulome.

Les difficultés thérapeutiques de la granulomatose lymphomatoïde enfin découlent de ces inconnues.

Considérée à l'origine comme un phénomène réactionnel à une agression de l'organisme, l'affection a justifié la prescription de corticoïdes qui y ont prouvé leur efficacité.

L'introduction plus récente de drogues immuno-suppressives cytotoxiques, par analogie avec la maladie de WEGENER où leur efficacité est réelle, a pu apporter un nouvel espoir.

Force est cependant de constater, en dehors de quelques situations privilégiées, l'inconstance des résultats thérapeutiques.

* * *
*

Le Président de la thèse,

VU et permis d'imprimer,

DIJON, le 24 octobre 1983

Le DOYEN

J.P. DIDIER

BIBLIOGRAPHIE

1 - BENDER B., JAFFE R.Immunoglobuline production in lymphomatoïd granulomatosis and relation to other begnin lymphoproliferative disorder.- Amer. J. Clin. Path., 1980, 73, 41-47.

2 - BENDER B.L., KAPADIA S.B., SYNKOWSKI D.R., ZITALLI J.A. - Lymphomatoid granulomatosis preceded by chronic granulomatosis dermatitis. - Arch. Derm. 1978, 114, 1547-1549.

3 - BERGERAT J.P., ROSELIN M., LANG J.M. - Granulomatose lymphomatoïde pulmonaire. - Ann. Med. Nancy, 1980, 1980, 19, 697-698.

4 - BONE R.C., VERNON M., SOBONYA R.E., RENDON H. - Lymphomatoïd granulomatosis. Report of a case and review of the litterature. Ann. J. Med., 65, 709-716, 1978.

5 - BRAMBILLA C., BRAMBILLA E., PARENT B., STOEBNER P., PASQUIER B., PARAMELLE B. - Granulomatose lymphomatoïde. Etude anatomoclinique et ultrastructurale de 2 observations. - Rev. franç. mal. resp., 1980, 8, 371-381.

6 - CARRINGTON C.B., LIEBOW A.A. - Limited forms of angitiis and granulomatosis of Wegener's type.- Am. J. Med., 1966, 41, 497-527.

7 - CHEN K.T.K. - Abdominal form of lymphomatoïd granulomatosis. - Hum. path., 1977, 8, 99-103.

8 - COHEN M.L. et al. - Pulmonary lymphomatoïd granulomatosis with immunodefiency terminating as malignant lymphoma. - Pathology 1979, 11, 537-550.

9 - DEE P.M. et al. - The pulmonary manifestations of lymphomatoïd granulomatosis. - Radiology 1982, 143, 613-618.

10 - DE REMMEE R.A., WEILAND L.H., Mac DONALD T.J. - Polymorphic reticulosis lymphomatoid granulomatosis two diseasis or one ? - Mayo Clin. Proc., 1978, 53, 634-640.

11 - DIEBOLD J., ZITTOUN R., TULLIEZ M., REYNES M., TRICOT C., BERNARAOU A., AUROIN J. - Pseudolymphome et syndrome de Gougerot-Sjögren. - Sem. Hop. Paris, 1978, 54, 1033-1034.

12 - EDWARDS C.W. - Vasculitis and granulomatosis of the respiratory tract_ Editorial, THORAX, 1982, 37, 81-87.

13 - EDWARDS C.W. et al. - Lymphomatoid granulomatosis - Report of a case- Thorax 1982, 37, 311-312.

14 - FAUCI A.S. - Lymphomatoid granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience over to years. - N. Engl. J. Med., 1982, 306-68.

15 - FRIZZERA G., MORAN E.M., RAPPAPORT H. - Angio immunoblastic lymphadenopathy - Diagnosis and clinical course. - Amer. J. Med. 1975, 59, 803-818.

16 - FULLER B., KAFERMANN D.R., BYRD B., JENKINS W. - Use of irradiation in lymphomatoid granulomatosis. - Chest. 1978, 74, 105-106.

17 - GIBBS A.R. - Lymphomatoid granulomatosis. - A condition with affinities to Wegener's granulomatosis an lymphoma. - Thorax 1977, 32, 71-79.

18 - GROSS P.R. - Lymphomatoid granulomatosis. - Cutis, 1980, 25, 305-309.

19 - HAMMAR S.P., GORTNER D., SUMIDA S., BOCKUS D. - Lymphomatoid granulomatosis : association with retroperitoneal fibrosis and evidence of impaired cell-mediasted immunity. - Am. Rev. Resp. Dis., 1977, 115, 1045-1050.

20 - HAMMAR S., MENNEMEYER R. - Lymphomatoid granulomatosis in a renal transplant recipient. - Hum. Path., 1976, 7, 111-116.

21 - HARRIST T.J., BHAN A.K., MURPHY G.F., SANCHEZ N.P., MIHM M.C. - Lymphomatoid papulosis and lymphomatoid granulomatosis : T cell subset population, refixed light microscopic morphology and direct immunofluorescence observations (Abstract.) - Am. J. Invest. Dermatol., 1981, 76, 326.

22 - HICKEN P. et al. - Lymphomatoid granulomatosis with postoperatoire bronchospasme. - Thorax, 1980, 35, 707.

23 - HICKEN P. et al. - The radiology of lymphomatoid granulomatosis in the lung - Clin. Radiol., 1979, 30, 661-664.

24-HOGANP.J.,GREENBERG M.K.,Mac CARTY G.E. - Neurologic complications of lymphomatoid granulomatosis. - Neurology, 1981, 31, 619-620.

25 - HOOD J. et al. - Lymphomatoid granulomatosis manifested as a masse in the cerebe llopontine angle - arch. Neurol., 1982, 39, 319-320.

26 - ISRAEL H.L., PATCHEFSKY A.S., SALDANA M.J. - Wegener's granulomatosis, lymphoid granulomatosis and Begnin lymphocytic angiitis and granulomatosis of lung ; recognition and treatment. - Ann. Intern. Med., 1977, 87, 691-699.

27 - JAMES W.D. et al. - Cutaneous manifestations of lymphomatoid granulomatosis - Report of 44 cases and a review of the litterature - Arch. Dermatol., 1981, 117, 196-202.

28 - JAUREGUI H.O. - Lymphomatoid granulomatosis after immunosuppression for pemphigus. - Arch. Dermatol., 1978, 114, 1052-1055.

29 - KATZENSTEIN A.L., CARRINGTON C.B., LIEBOW A.A. - A clinico pathological study of 152 cases. - Cancer 1979, 43, 360-373.

30 - KAY S., FU Y.S., MINARS N., BRADY J.W. - Lymphomatoid granulomatosis of the skin : light microscopic and ultra-structural studies.- Cancer 1974, 34, 1675-1682.

31 - KENYON A.J., WILLIAMS R.C., HOWARD E.B. - Monoclonal γ globulins in ferrets, with lymphoproliferative lesions. - Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 1966, 123-510.

32 - KERSTING G., NEUMANN J. - Malignant lymphoma of the brain following renal transplantation. - Acta Neuropathol. (Berlin) 1975, suppl. VI 131-133.

33 - KOKMEN E., BILLMAN J.K., ABELL M.R. - Lymphomatoid granulomatosis clinically confined to the CNS. 1977, 34, 782-784.

34 - LEE S.C., ROTH L.M., BRASHEAR R.E., Lymphomatoïd granulomatosis. A clinico-pathologic study of from cases - Cancer 1976, 38, 846-853.

35 - LESSANA-LEIBOWITCH M. - Les vascularites allergiques du trisyndrome de Gougerot à la périartérite noueuse. - N. Presse Med. 1975, 4, 1919-1923.

36 - LIEBOW A.A. - Pulmonary angiitis and granulomatosis. - Am. Rev. Respir. Dis. 1973, 108-118.

37 - LIEBOW A.A., CARRINGTON M.D. - The intential pneumonias - In : Ed. Morris, Simon E., James Potchen, Majoric le May : Frontieres of pulmonary radiology. - Grune and Stratton NY and London, 1969.

38 - LIEBOW A.A., CARRINGTON C.B. - The lymphomatoïd variant of limited Wegener granulomatosis - Am. J. Pathol. 1969 (Abstract) 55-78.

39 - LIEBOW A.A., CARRINGTON C.R., FRIEDMAN P.J. - Lymphomatoïd granulomatosis. -Hum Path. 1972, 3, 457.

40 - MAZHAR M., Mc SHANE K.L., BARRET F.A. - Lymphomatoïd granulomatosis. Report of a case. - Rocky Mt. Med. J., 1976, 73-203.

41 - MIKOL J., BOUE F., THUREL C., BAYLE C., SELIGMANN M. - Cerebral involvement in a case of lymphomatoïd granulomatosis - Light and electron microscopic studies. - XIIe Congrès International de l'Acad. Intern. de Pathol. Paris 1980, p. 138.

42 - MINARS N., KAY S., ESCOBAR M.R. - Lymphomatoïd granulomatosis of the skin. - Arch. Dermatol., 1975, 111, 493-496.

43 - MÜLLER C. - Granulomatose lymphomatoïde. - Thèse méd. Paris, 1982, N° 146.

44 - MURPHY G.F. et al. - Microvascular injury in lymphomatoid granulomatosis involving the skin. An ultrastructural study. - Arch. Dermatol. 1981, Déc. 117, 804-808.

45 - NICHOLS B.P.W. et al. - Lymphomatoïd granulomatosis : a T-cell disorders ? Am. J. Med. 1982, 72, 467-471.

46 - ODDOU J.H.; MARESCA C., ODDOU Mc GARCIN G., LEBREUIL G. - Localisation abdominale de la granulomatose lymphomatoïde, problèmes nosologiques. - Sem. Hop. Paris, 1982, 58, 1505-1509.

47 - OFFENSTADT G., PINTA P., BENOIT J., VERLEY J.M., LEVASSEUR P., AMSTUTZ P. - La granulomatose lymphomatoïde, une cause inhabituelle de pneumopathie aiguë grave. - Nouv. Press. Med., 1982, 11-1413.

48 - PASQUIER B., COUDERC P., PASQUIER D., NICOLET A., PANH M.H., BRAMBILLA C., PARENT B., BRAMBILLA E. - Granulomatose lymphomatoïde à localisation pulmonaire et nerveuse. - Sem. Hop. Paris, 1979, 55, 796-797.

49 - PASQUIER B., PASQUIER D., QUEULLE H., N'GOLET A., PANH M.H., COUDERC P. - Granulomatose lymphomatoïde et système nerveux. Aspects anatomocliniques et problèmes nosologiques. - Rev. Neurol.; 1980, 136, 205-220.

50 - PATTON W.F. et al. - Lymphomatoïd granulomatosis. Clinicopathologie study of four cases and litterature review. - Medicine (Baltimore). 1982, 61, 1-12.

51 - PENA C.E. - Lymphomatoïd granulomatosis with cerebral involvement light and electron microscopic study of a case. - Acta neuropathol. 1977, 37, 193-197.

52 - PETRAS R.E., SEBEK B.A., TUBBS R.R. - Immunomorphology of lymphomatoïd granulomatosis (abstr.). - Am. J. Clin. Pathol., 1981, 76-354.

53 - PIERCE J.C., MADGE G.E., LEE H.M., HUME D.M. - Lymphoma, a complication of renal allotransplantation in man. - J. Am. Med. Assoc. 1972, 1593-1597.

54 - PIERRIN Bernard. - Granulomatose lymphomatoïde ; à propos d'un cas.- Thèse méd. Angers, 1979.

55 - PORTER D.D., LARSEN A.E., PORTER H.G. - The pathogenesis of disease of mink. - J. Exp. Med., 1969, 130, 575.

56 - PRABHU R. et al. - Lymphomatoïd granulomatosis. Report of a patient with severe anemia and clubbing. - Chest. 1980, 78, 883-885.

57 - RATTINGER M.D., et al. - Gastrointestinal involvement in lymphomatoïd granulomatosis - Report of a case and Review of the litterature - Cancer, 1983, 51, 694-700.

58 - REDDICK R.L., FAUCI A.S., VALSAMIS M.P., MANN R.B. - Immunoblastic sarcoma of the central nervous systeme in a patient with lymphomatoïd granulomatosis. - Cancer, 1978, 42, 652-659.

59 - ROSEN T. et al. - Lymphomatoïd granulomatosis. - Int. J. Dermatol.1979, 18, 497-498.

60 - SALTZEIN S.L. - Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas.- Classification therapy and prognosis. - Cancer, 1963, 16, 928-954.

61 - SAMUELSON D.R., SCHOENHERR W, EDDINGFIELD C.S.- First case in the litterature : lymphomatoïd granulomatosis presenting as an abdominal masse. - Int. med. J., 1979, 155, 218-220.

62 - SALDANA M.J., PATCHEFSKY A.S., ISRAEL H.I., ATKINSON G.W. - Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement and reponse to treatment. - Hum. Pathol. 1977, 8, 391-409.

63 - SCHEIN P.S., WINOKUR S.H. - Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy long-term complications. - Ann. Int. Med., 1975, 82, 84-95.

64 - SCHJØLSETH S.A., BLOOM G.P.- Lymphomatoïd granulomatosis of the lung liver and spleen. - Scand. J., Haematol., 1978, 21, 104-108.

65 - SCHNITZLER J., PIERRIN B., GARDAIS J., SCHUBERT B., SAINT-ANDRE J.P., WERRET J.L. - Granulomatose lymphomatoïde de Liebow - Etude anatomopathologique d'un cas. - Arch. anat. Cytol. Pathol., 1980, 28, 69-76.

66 - SIMON R.H. et al. - Lymphomatoïd granulomatosis with multiple intracranial lesions. Case report. - J. Neurosurg. 1981, 55, 293-298.

67 - SINGH G., HELLSTROM H.R. - Lymphomatoïd granulomatosis : report of a case without pulmonary lesions and with ischemic colitis probably a sequel to granulomatosis. -Hum. path., 1978, 9, 364-366.

68 - SHANK B.B., KELLY C.D., NISCE L.Z., NORI D. - Radiation therapy in lymphomatoïd granulomatosis. - Cancer 1978, 42, 2572-2580.

69 - SORDILLO P.P., EPREMIAN B., KOZINER B.V., LACHER M., LIEBERMAN P. - Lymphomatoïd granulomatosis, an analysis of clinical and immunologic characteristics. - Cancer, 1982, 49, 2070-2076.

70 - STAMENKOVIC I. et al. - Polymorphic reticulosis (lethal midline granuloma) and lymphomatoïd granulomatosis : identical or distinct entities. Winchows Arch. (Pathol. anat.) 1981, 390 (1) 81-91.

71 - VELTRI R.W., RAICH P.C., Mc J.E., SHAH S.H., SPRINKLE P.M. - Lymphomatoid granulomatosis and Epstein Barr virus. - Cancer, 1982, 50, 1513-17.

72 - VERITY M.A., WOLFSON W.L. - Cerebral lymphomatoïd granulomatosis.A report of two cases with disseminated necrotizing leukoencephalopathy in one. - Acta Neuropathol., 1976, 36, 117-124.

73 - WARNEP T.F. - Lymphomatoïd granulomatosis, progressive multifocal leucoencephalopathy and recurrent staphylococcal infections of childhood: report of a case. - J. British. Med. Assoc. 1975, 68, 61-86.

74 - WEGENER F. - Über generalisierte, septische Gefasserkrank-ungen. - Wesh Dtsch Ges. pathol. 1936, 29, 202-10.

75 - WEISBROT I.M. - Lymphomatoïd granulomatosis of the lung associated with a long history og begnin lymphoepithelial lesions of the salivang glands and lymphoïd interstitial pneumonitis. - Report of a case. - Amer. J. Clin. Path. 1976, 66, 792.

76 - YOCKEY C.C., LEICHTER S.B., HAMPTON J.R. - Lymphomatoïd granulomatosis presenting as fever of unkonn origin. - JAMA 1977, 237, 2633-2634.

* * *

TITRE DE LA THESE : LA GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE
A propos d'un cas

AUTEUR : BRIL Laurent

RESUME :

Une étude bibliographique de la granulomatose lymphomatoïde est réalisée à propos d'une observation anatomoclinique.

Maladie systémique, isolée de la granulomatose de WEGENER en 1972, cette affection se situe à la frontière des angéites granulomateuses et des lymphomes. Tous les organes peuvent être atteints mais essentiellement les poumons, la peau et le système nerveux.

La lésion histologique est représentée par un infiltrat lymphoréticulaire disposé en nodule et centré par un vaisseau dont il détruit progressivement les parois. La population cellulaire de l'infiltrat est polymorphe, associant outre des lymphocytes et des plasmocytes, des cellules immatures et surtout des formes atypiques plasmocytoïdes ou histiocytaires avec de nombreuses mitoses, à l'aspect inquiétant.

L'évolution est grave et dominée par la survenue, dans 12 à 47 % des cas, d'un lymphome malin échappant à toute tentative thérapeutique.

La pathogénie est inconnue. Une altération cellulaire d'origine virale est suspectée, mais l'importance des troubles dysimmunitaires tant cellulaires qu'humoraux suggère que leur rôle est déterminant dans l'apparition du granulome.

La thérapeutique enfin est décevante. L'utilisation de corticoïdes en association avec des drogues immunosuppressives cytotoxiques a pu entraîner des régressions, au moins partielles, parfois complètes. L'évolution reste cependant imprévisible.

MOTS CLES :

- Poumon
- Granulomatose lymphomatoïde
- Angéite granulomateuse
- Lymphome